

María Dolores Guerra-Martín¹
 Álvaro Javier Menacho-Barroso²
 Álvaro Borralló-Riego^{1,*}
 Eleonora Magni¹

1. Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad de Sevilla. Sevilla, España. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Sevilla. España.
2. Centro de Atención Primaria Doctor Martí i Julià. Servicio Catalán de Salud. Cornellà de Llobregat, Barcelona, España.

*Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: aborralló@us.es (Álvaro Borralló-Riego).

Recibido el 3 de abril de 2024; aceptado el 26 de abril de 2024.

Efectividad de la terapia nutricional en las úlceras de extremidades inferiores: una revisión sistemática

Effectiveness of nutritional therapy in lower limb ulcers: a systematic review

DOI: S1134-928X2024000400011

RESUMEN

Objetivos: Los objetivos principales de la revisión sistemática fueron: detallar los suplementos dietéticos utilizados como soporte nutricional en el tratamiento de las úlceras de extremidades inferiores, y analizar su efectividad en los resultados clínicos. Y, como objetivo secundario: identificar los instrumentos aplicados para la monitorización de los resultados en las úlceras de extremidades inferiores. **Metodología:** Se analizaron ensayos clínicos aleatorizados en pacientes mayores de 18 años que versaron sobre la efectividad de la suplementación nutricional en el tratamiento de las úlceras de extremidades inferiores. Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Scopus, CINAHL y WOS. **Resultados:** Se localizaron 1.069 estudios y, finalmente, se seleccionaron 12. La muestra fue eminentemente masculina. Todos los estudios basaron sus intervenciones en la suplementación dietética mediante el uso de micro y macronutrientes en terapia única o combinada. La vía de administración fue oral en todos los casos, con variabilidad en cuanto a la dosis empleada. Once estudios monitorizaron los resultados. De estos, 4 emplearon instrumentos específicos para tal fin. **Conclusiones:** La terapia nutricional ha demostrado ser efectiva para aumentar los niveles del nutriente en sangre, mejorar los parámetros de cicatrización de las heridas y modificar el perfil metabólico de los pacientes. Los suplementos dietéticos fueron fundamentalmente vitaminas y minerales en terapia de un único componente.

PALABRAS CLAVE: Pie diabético, suplementos dietéticos, úlcera de la pierna, apoyo nutricional, úlcera varicosa.

ABSTRACT

Objectives: The main objectives of the systematic review were: To detail the dietary supplements used as nutritional support in the treatment of lower limb ulcers (IISU) and analyze their effectiveness on clinical results. And, as a secondary objective: Identify the instruments applied to monitor the results in the UEEII. **Methodology:** Randomized clinical trials in patients over 18 years of age that dealt with the effectiveness of nutritional supplementation in the treatment of IISU were analyzed. The databases used were: PubMed, SCOPUS, CINAHL and WOS. **Results:** 1,069 studies were located, finally selecting 12. The sample was predominantly male. All studies based their interventions on dietary supplementation through the use of micro and macronutrients in single or combined therapy. The route of administration was oral in all cases, with variability in the dose used. Eleven studies monitored outcomes. Of these, four used specific instruments for this purpose. **Conclusions:** Nutritional therapy has been shown to be effective in increasing blood levels of the nutrient, improving wound healing parameters and modifying the metabolic profile of patients. Dietary supplements were primarily vitamins and minerals in single-component therapy.

KEYWORDS: Diabetic foot, dietary supplements, leg ulcer, nutritional support, varicose ulcer.

INTRODUCCIÓN

Las úlceras en extremidades inferiores (UEEI) se definen como lesiones con pérdida de continuidad de la piel, fascia, músculo o vasos sanguíneos de carácter crónico, sin tendencia a la cicatrización espontánea y de origen multicausal en miembros inferiores^{1,2}.

Las UEEI pueden clasificarse en úlceras venosas, arteriales o úlceras del pie diabético (UPD). Las úlceras venosas son las más prevalentes,

suponiendo un 75-80% de los casos, y son muy características en la insuficiencia venosa crónica^{3,4}. Las úlceras arteriales aparecen principalmente por una disminución de la perfusión de sangre arterial. Las UPD presentan una fisiopatología multifactorial, siendo la polineuropatía su principal factor predisponente. Entre los sistemas de clasificación más utilizados en las UPD se encuentran el Meggitt-Wagner para la evaluación de la profundidad y la presencia de osteomielitis y/o gangrena en la úlcera, y el sistema de clasificación de heridas de la Universidad

de Texas para evaluar la profundidad, presencia de infección y/o signos de isquemia^{5,6}.

La prestación de los cuidados en las UEEII varía según su etiología, siendo necesario un correcto diagnóstico previo al tratamiento. Un diagnóstico etiológico inicial erróneo se ha asociado con un aumento de la cronicidad y la recidiva de estas lesiones⁷. Por este motivo, es necesario implementar opciones terapéuticas que optimicen el tratamiento⁸. En el abordaje y tratamiento de las UEEII es fundamental la medición, la evaluación rutinaria y la documentación seriada de las lesiones⁹⁻¹¹. A este respecto, la medición del área y volumen constituyen los parámetros fundamentales para establecer un criterio predictivo sobre la evolución de las lesiones⁴. No obstante, debe considerarse que tomar una sola medida o característica de la lesión es insuficiente para determinar la evolución hacia su cicatrización. Debido a ello, se deben combinar varias características de la lesión en formato de escala de medida¹².

La corrección de los déficits nutricionales constituye un elemento clave en la cicatrización exitosa de las úlceras¹³. La terapia nutricional en estos casos se traduce en el uso de macro y micronutrientes y líquidos, basado en estrategias de suplementación individual (un único nutriente) o combinada (varios nutrientes) para potenciar su efecto¹⁴. En la actualidad hay falta de información y consenso en cuanto a la vía de administración, tipo de fórmula y duración de la suplementación¹³.

En la terapia nutricional basada en macronutrientes destacan los aminoácidos, las proteínas, los ácidos grasos y los hidratos de carbono. Los aminoácidos favorecen la cicatrización al aumentar la síntesis de colágeno, y el uso de proteínas se debe a que su déficit se ha asociado con mayor riesgo de infección y disminución en la deposición de colágenos^{15,16}. Los ácidos grasos han demostrado tener propiedades antiinflamatorias que favorecen la cicatrización^{13,17}, y los hidratos de carbono son importantes por sus funciones energéticas^{18,19}.

En la terapia nutricional basada en micronutrientes destacan las vitaminas y minerales. En estos casos se requieren cantidades muy pequeñas para la homeostasis, pues tanto su déficit como su exceso pueden resultar dañinos¹⁵. Las vitaminas son ampliamente utilizadas debido a su papel antioxidante y por ser promotores tanto del crecimiento como de la diferenciación celular²⁰⁻²⁴. Los minerales han demostrado ser beneficiosos, pues participan en muchas reacciones enzimáticas como la síntesis de colágeno^{13,15,20,25}.

Por todo lo descrito, se plantearon como objetivos principales: detallar los suplementos dietéticos utilizados como soporte nutricional en el tratamiento de las UEEII y analizar su efectividad en los resultados clínicos. Y como objetivo secundario: identificar los instrumentos aplicados para la monitorización de los resultados en las UEEII.

METODOLOGÍA

- **Diseño y registro de protocolo.** Se ha realizado una revisión sistemática cualitativa, y la evidencia se ha presentado de forma descriptiva y sin análisis estadístico. La revisión sistemática fue registrada en PROSPERO (ID: CRD42022329208).
- **Criterios de elegibilidad.** Los criterios de elegibilidad fueron: a) pacientes adultos (> 18 años); b) estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA); c) publicados entre 2012 y 2022. Se excluyeron los estudios de casos, aportaciones a congresos, estudios en animales o *in vitro*, así como los duplicados.
- **Fuentes de información y estrategia de búsqueda.** La presente revisión sistemática siguió las recomendaciones del informe PRISMA²⁶. Las búsquedas se realizaron en 4 bases de datos: PubMed, Scopus, CINAHL y WOS. Se utilizaron palabras clave y sus sinónimos para maximizar la sensibilidad de la búsqueda²⁷. La estrategia de búsqueda fue: "Treatment

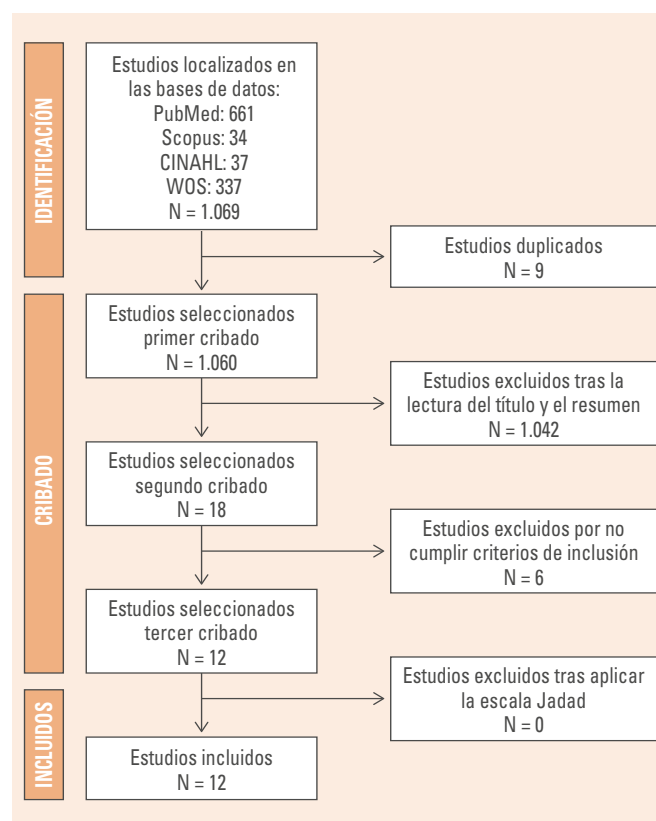


Figura 1. Diagrama de flujo.

outcome" AND ("Nutritional support" OR "Dietary supplements" OR "Diet therapy") AND ("Leg ulcer" OR "Varicose ulcer" OR "Diabetic foot" OR "Foot ulcer") AND "Clinical trial".

- **Selección de los estudios.** Los estudios localizados en las bases de datos se sometieron a 3 cribados por 2 autores de manera independiente: en el primer cribado, se procedió a la lectura del título y del resumen de los estudios, excluyéndose los duplicados; en el segundo cribado, se procedió a la lectura a texto completo, y en el tercer cribado, se llevó a cabo la valoración de la calidad metodológica. En caso de desacuerdo entre los 2 autores, se contó con un tercer autor para su resolución.
- **Valoración de la calidad de los estudios.** La calidad de los estudios fue realizada por 2 autores independientes mediante el uso de la escala Jadad. Los ECA con una puntuación entre 3 y 5 se consideraron de alta calidad²⁸ y, por consiguiente, incluidos en la revisión. En caso de desacuerdo entre los 2 autores, se contó con un tercer autor para su resolución.
- **Extracción y síntesis de datos.** Los datos de los estudios seleccionados fueron recogidos en una tabla siguiendo las recomendaciones de Del Pino et al.²⁹. Los datos recogidos en la tabla fueron: autor/es, año y referencia, diseño del estudio, período de estudio y país, muestra, características de la lesión y evaluación de los resultados. Se realizó una síntesis narrativa para explorar los hallazgos de los estudios.

RESULTADOS

- **Selección de los estudios.** Se localizaron 1.069 estudios, de los cuales se seleccionaron 12 (fig. 1).

Tabla 1. Valoración de la calidad metodológica de los estudios

Autor/es, año y referencia	Escala Jadad					
	P1	P2	P3	P4	P5	Total
Gunton et al., 2021 ³⁰	✓	✓	✓	✓	✓	5
Mokhtari et al., 2021 ³¹	✓	✓	✓	✓	✓	5
Yarahmadi et al., 2021 ³²	✓	✓	✓	✓	✓	5
Afzali et al., 2019 ³³	✓	✓	✓	✓	✓	5
Razzaghi et al., 2018 ³⁴	✓	✓	✓	✓	✓	5
Tan et al., 2018 ³⁵	✓	✓	✓	X	✓	4
McDaniel et al., 2017 ³⁶	✓	✓	✓	X	✓	4
Momen-Heravi et al., 2017 ³⁷	✓	✓	✓	✓	✓	5
Razzaghi et al., 2017 ³⁸	✓	✓	✓	✓	✓	5
Soleimani, A. et al., 2017 ³⁹	✓	✓	✓	✓	✓	5
Armstrong et al., 2014 ⁴⁰	✓	✓	✓	X	✓	4
Burkiewicz et al., 2012 ⁴¹	✓	✓	✓	✓	X	4

P: pregunta.

Fuente: elaboración propia.

- **Valoración de la calidad de los estudios.** Todos los estudios obtuvieron una calidad buena-excelente en la escala Jadad (tabla 1)³⁰⁻⁴¹.
- **Características de los estudios.** Las características de los estudios se presentan en la tabla 2³⁰⁻⁴¹. Todos los estudios fueron ECA, publicados en Irán^{31-34,37-39}, Estados Unidos^{35,36,40}, Brasil⁴¹ y Australia³⁰. Los métodos de muestreo fueron: aleatorizado estratificado en 7 estudios^{31,34,37-41} y aleatorizado simple en 12 estudios^{30,32,33,35,36}. La muestra estuvo compuesta por 790 participantes (27,85% mujeres), con una edad media de 58,95 años. Siete estudios utilizaron sistemas estandarizados de clasificación de lesiones^{31,33,34,37-40}. De estos, 6 utilizaron la clasificación Meggitt-Wagner^{31,33,34,37-39} y 1 la clasificación de heridas de la Universidad de Texas⁴⁰. Ocho estudios se centraron en el tratamiento de las UPD^{31-34,37-40}, 3 en las úlceras venosas^{35,36,41} y otro en las úlceras del pie de diferentes etiologías³⁰. Siete estudios realizaron mediciones directas de las úlceras^{31,33,34,37-39,41}. De estos, en 3 el tamaño de la úlcera se calculó multiplicando los 2 diámetros perpendiculares mayores de la lesión^{33,38,41}. Dos estudios valoraron el tamaño de la úlcera mediante la suma de los 2 diámetros perpendiculares mayores junto a la profundidad de la úlcera^{33,38}. En 3 estudios además consideraron el volumen lesional, calculándose al multiplicar el área por la profundidad máxima de la úlcera^{34,37,39}.

Tabla 2. Características de los estudios

Autor/es, año y referencia	Diseño del estudio y país	Muestra/características de la lesión	Evaluación de los resultados
Gunton et al., 2021 ³⁰	ECA Muestreo: aleatorizado simple Cegamiento: doble ciego Período de estudio: 8 semanas (año no especificado) País: Australia	Muestra: 16 participantes de la clínica del hospital de Westmead con úlcera del pie activa GC (placebo): 9 (9 hombres) GI (vitamina C): 7 (5 hombres) Edad media: 60,4 ± 17,5 Tipo de lesión: úlceras del pie (los pacientes se encontraban en una o varias de las siguientes situaciones: 8 con vasculopatía, 8 con diabetes, 9 con neuropatía y 3 con deformidades) Tamaño inicial y duración media: GC: 100 mm ² ; 9 semanas GI: 180 mm ² ; 9 semanas	Reducción porcentual del tamaño de la úlcera a las 9 semanas mediante una cámara 3D de silueta o medida directa; porcentaje de úlceras cicatrizadas; tiempo hasta el 50 y 100% de cicatrización y tasa de cicatrización. Análisis sérico de vitamina C
Mokhtari et al., 2021 ³¹	ECA Muestreo: aleatorio estratificado Cegamiento: doble ciego Período de estudio: enero-julio 2019 País: Irán	Muestra: 50 participantes de la clínica Shahid Beheshti en Kashan GC (placebo): 25 (20 hombres) GI (curcumina): 25 (19 hombres) Edad media: GC: 55,8 ± 9,4; GI: 57,4 ± 11,7 Tipo de lesión: úlcera pie diabético grado 3 según Meggitt-Wagner Tamaño inicial (longitud): GC: 2,0 ± 1,0 cm GI: 2,3 ± 1,3 cm	Los niveles de insulina sérica y la resistencia a la insulina detectados por análisis sérico se consideraron como las medidas de resultado primarias, y la cicatrización como secundario. El área de la úlcera se midió directamente
Yarahmadi et al., 2021 ³²	ECA Muestreo: aleatorizado simple Cegamiento: doble ciego Período de estudio: agosto 2019-junio 2020 País: Irán	Muestra: 25 participantes del Hospital de Cirugía Vascular Alavi en Mashhad GC (placebo): 12 (9 hombres) GI (vitaminas E + C): 13 (9 hombres) Edad media: GC: 59,58 ± 9,24; GI: 55,62 ± 9,68 Tipo de lesión: úlcera de pie diabético Tamaño inicial y duración: GC: 11,9 ± 2,1 cm ² ; 47,91 ± 37,81 semanas GI: 11,9 ± 2,1 cm ² ; 45,38 ± 40,35 semanas	El tamaño de la herida, el área (analizando imágenes con el software ImageJ) y la tasa de curación constituyeron los resultados primarios y el análisis sérico de la resistencia a la insulina, perfil lipídico, biomarcadores de inflamación (VSG y PCR-as), estrés oxidativo (PAB y ácido úrico), homocisteína, función hepática y renal como secundarios

Continúa

Tabla 2. Características de los estudios (cont.)

Autor/es, año y referencia	Diseño del estudio y país	Muestra/características de la lesión	Evaluación de los resultados
Afzali et al., 2019 ³³	ECA <i>Muestreo:</i> aleatorizado simple <i>Cegamiento:</i> doble ciego <i>Período de estudio:</i> noviembre 2017-septiembre 2018 <i>País:</i> Irán	<i>Muestra:</i> 57 participantes de la Clínica Shahid Beheshti en Kashan GC (placebo): 28 (22 hombres) GI (magnesio + vitamina E): 29 (23 hombres) <i>Edad media:</i> GC: 55,5 ± 4,9; GI: 57,2 ± 11,0 <i>Tipo de lesión:</i> úlcera del pie diabético grado 3 según Meggitt-Wagner <i>Tamaño inicial (longitud):</i> GC: 3,1 ± 1,1 cm GI: 2,8 ± 1,3 cm	La cicatrización de heridas (tamaño mediante medición directa multiplicando el mayor por el segundo mayor diámetro perpendicular de la lesión cutánea) y el metabolismo de la insulina (análisis sanguíneo) se consideraron resultados primarios y otros perfiles metabólicos como secundarios
Razzaghi et al., 2018 ³⁴	ECA <i>Muestreo:</i> aleatorizado estratificado <i>Cegamiento:</i> doble ciego <i>Período de estudio:</i> diciembre 2016-febrero 2017 <i>País:</i> Irán	<i>Muestra:</i> 70 participantes del Hospital Naghavi en Kashan GC (placebo): 35 (24 hombres) GI (magnesio): 35 (22 hombres) <i>Edad media:</i> GC: 59,0 ± 10,1; GI: 60,1 ± 11,1 <i>Tipo de lesión:</i> úlcera del pie diabético grado 3 según Meggitt-Wagner <i>Tamaño inicial (longitud):</i> GC: 3,6 ± 1,6 cm GI: 3,6 ± 2,7 cm	La cicatrización lesional (área y volumen de la úlcera medidos de forma directa) y el metabolismo de la glucosa (análisis sanguíneo) se consideraron resultados primarios; el perfil lipídico y marcadores de inflamación y estrés oxidativo como resultados secundarios
Tan et al., 2018 ³⁵	ECA <i>Muestreo:</i> aleatorizado simple <i>Cegamiento:</i> doble ciego <i>Período de estudio:</i> agosto 2012-julio 2015 <i>País:</i> EE. UU.	<i>Muestra:</i> 35 participantes de 2 clínicas ambulatorias en el Medio Oeste GC (placebo): 19 (11 hombres) GI (ácido eicosapentaenoico + ácido docosahexaenoico): 16 (10 hombres) <i>Edad media:</i> GC: 60,9 ± 11,8; GI: 60,3 ± 12,6 <i>Tipo de lesión:</i> úlcera venosa crónica en la pierna <i>Tamaño inicial y duración:</i> GC: 19,7 ± 23,2 cm ² ; 63,2% > 6 meses GI: 15,6 ± 34,4 cm ² ; 50% > 6 meses	Se midieron los niveles plasmáticos de ácidos grasos, IL-6, IL-1β y TNF-α de forma periódica mediante análisis de sangre
McDaniel et al., 2017 ³⁶	ECA <i>Muestreo:</i> aleatorizado simple <i>Cegamiento:</i> doble ciego <i>Período de estudio:</i> agosto 2012-julio 2015 <i>País:</i> EE. UU.	<i>Muestra:</i> 35 participantes con tratamiento en centros integrales de heridas afiliados a la Universidad de Midwest GC (placebo): 19 (11 hombres) GI (ácido eicosapentaenoico + ácido docosahexaenoico): 16 (10 hombres) <i>Edad media:</i> GC: 60,9 ± 11,8; GI: 60,3 ± 12,6 <i>Tipo de lesión:</i> úlcera venosa crónica de la pierna <i>Tamaño inicial y duración:</i> GC: 19,7 ± 23,2 cm ² ; 63,2% > 6 meses GI: 15,6 ± 34,4 cm ² ; 50% > 6 meses	Se midió el área de la úlcera mediante "Wound Zoom", un sistema de fotogrametría de cámara digital y se realizaron análisis séricos de PMN y PUFA y de fluido de la úlcera venosa para PMN y MMP-8
Momen-Heravi et al., 2017 ³⁷	ECA <i>Muestreo:</i> aleatorizado estratificado <i>Cegamiento:</i> doble ciego <i>Período de estudio:</i> agosto 2015-noviembre 2015 <i>País:</i> Irán	<i>Muestra:</i> 60 participantes de la clínica Shahid Beheshti en Kashan GC (placebo): 30 (21 hombres) GI (zinc): 30 (21 hombres) <i>Edad media:</i> GC: 60,0 ± 10,0; GI: 58,3 ± 8,6 <i>Tipo de lesión:</i> úlcera pie diabético grado 3 según Meggitt-Wagner <i>Tamaño inicial (longitud):</i> GC: 3,1 ± 1,6 cm GI: 3,1 ± 1,5 cm	La cicatrización lesional (área y volumen medidos de forma directa) y el metabolismo de la insulina (análisis sérico) fueron resultados primarios. Los lípidos y los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo, resultados secundarios
Razzaghi et al., 2017 ³⁸	ECA <i>Muestreo:</i> aleatorizado estratificado <i>Cegamiento:</i> doble ciego <i>Período de estudio:</i> noviembre 2015-enero 2016 <i>País:</i> Irán	<i>Muestra:</i> 60 participantes de la clínica Shahid Beheshti en Kashan GC (placebo): 30 (22 hombres) GI (vitamina D): 30 (22 hombres) <i>Edad media:</i> GC: 58,6 ± 8,6; GI: 59,6 ± 8,2 <i>Tipo de lesión:</i> úlcera pie diabético grado 3 según Meggitt-Wagner <i>Tamaño inicial y duración:</i> no descrito	Se midieron como resultados primarios la cicatrización (tamaño medido directamente) y los marcadores séricos de resistencia a la insulina. El perfil lipídico y los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo se midieron como secundarios mediante análisis de sangre

Continúa

Tabla 2. Características de los estudios (cont.)

Autor/es, año y referencia	Diseño del estudio y país	Muestra/características de la lesión	Evaluación de los resultados
Soleimani et al., 2017 ³⁹	ECA Muestreo: aleatorizado estratificado Cegamiento: doble ciego Período de estudio: abril 2016-julio 2016 País: Irán	Muestra: 60 participantes de una clínica infecciosa afiliada a la Universidad de Kashan GC (placebo): 30 (23 hombres) GI (ácidos grasos omega-3): 30 (23 hombres) Edad media: GC: 59,9 ± 9,2; GI: 58,8 ± 11,2 Tipo de lesión: úlceras pie diabético grado 3 según los criterios de Meggitt-Wagner con celulitis y pulso distal Tamaño inicial y duración: GC: 3,4 ± 1,7 cm; 3,4 ± 0,8 semanas GI: 3,5 ± 2,3 cm; 3,3 ± 0,9 semanas	Se consideraron resultados primarios la cicatrización (área y volumen medidos de forma directa) y los parámetros séricos de homeostasis de la glucosa. Los lípidos y los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo se midieron como secundarios por análisis sanguíneo
Armstrong et al., 2014 ⁴⁰	ECA Muestreo: aleatorizado estratificado Cegamiento: doble ciego Período de estudio: julio 2008-agosto 2010 País: EE. UU.	Muestra: 270 participantes de 38 hospitales y clínicas de EE. UU. (36), Europa (1) y Taiwán (1) GC (control): 141 (111 hombres) GI (suplementos): 129 (93 hombres) Edad media: GC: 59 ± 29,88; GI: 58 ± 28,86 Tipo de lesión: úlcera del pie diabético y neuropatía de 30 días-12 meses, 1-10 cm ² y perfusión adecuada Tamaño inicial y duración: GC: 1,8 cm ² ; 3 meses GI: 1,6 cm ² ; 3 meses	Proporción de sujetos con cierre total, tiempo hasta la cicatrización. Criterios secundarios: la reducción del ≥ 15% en el área en 1 semana, del ≥ 50% en 4 semanas, la calidad de vida y las complicaciones. La úlcera se analizaba por planimetría bidimensional utilizando fotografía digital validada
Burkiewicz et al., 2012 ⁴¹	ECA Muestreo: aleatorizado estratificado Cegamiento: doble ciego Período de estudio: octubre 2009-octubre 2011 País: Brasil	Muestra: 52 participantes de una clínica de cirugía vascular del Hospital Universitario Evangélico de Curitiba GC (no úlcera): 26 (22 mujeres) GI (con úlcera): subgrupo 1 (vitamina D): 4; subgrupo 2 (suplemento con vitamina D): 13; subgrupo 3 (placebo): 8 Edad media: GC: 61,61 ± 7,61; GI: 57,15 ± 11,36 Tipo de lesión: úlcera venosa crónica Tamaño inicial y duración: 1-406 cm ² ($\bar{x}$: 26,5 cm ²) 1-360 meses ($\bar{x}$: 30 meses)	Análisis sanguíneos para determinar vitamina D y creatinina sérica; medida del tamaño de la úlcera de forma directa midiendo los diámetros vertical y longitudinal para calcular el área afectada; escala EVA del dolor

ECA: ensayo clínico aleatorizado; EVA: escala visual analógica; GC: grupo control; GI: grupo intervención; IL: interleucina; MMP-8: metaloproteínasa de matriz-8; PAB: equilibrio prooxidante-antioxidante; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Fuente: elaboración propia.

- **Instrumentos para la monitorización de resultados en las úlceras.** Dos estudios utilizaron el instrumento *Silhouette wound assessment system*, tratándose de una tecnología 3D que permite determinar el tamaño de la úlcera y calcular la reducción porcentual respecto al volumen inicial de la úlcera^{30,40}. Un estudio empleó el *Software ImageJ*, que permite analizar las imágenes digitales previamente tomadas de cada herida para poder calcular el área acumulada de las lesiones³². Otro estudio utilizó el *Wound Zoom*, que es un sistema de fotogrametría que permite documentar heridas utilizando un dispositivo de imágenes portátiles con láser proyectado y sensor con corrección de profundidad y sesgo³⁶.
- **Principales suplementos dietéticos empleados en el tratamiento de las UEEI.** Todos los estudios basaron sus intervenciones en la suplementación dietética, administrándose por vía oral en todos los casos. Cinco estudios emplearon terapia nutricional con suplementación combinada^{32,33,35,36,40}. De estos, 1 utilizó vitaminas E y C³²; otro utilizó vitamina E y magnesio³³; 2 aplicaron ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)^{35,36}, y otro combinó arginina, glutamina y β -hidroxi- β -metilbutirato⁴⁰. El resto de los estudios utilizaron terapia nutricional con suplementación de componente único: vitamina C³⁰, nanocurcumina³¹, magnesio³⁴, sulfato de zinc³⁷, ácidos grasos omega-3³⁹ y vitamina D^{38,41}.
- **Efectividad de los suplementos nutricionales para mejorar la cicatrización de las UEEI.** En la tabla 3³⁰⁻⁴¹ se presenta la efectividad de los estudios. Siete midieron los niveles séricos del nutriente suplementado, y se encontró una elevación significativa en el grupo intervención (GI) respecto al grupo control (GC) tras el soporte nutricional^{33-38,41}. El déficit basal del nutriente se reportó en 3 estudios^{30,38,41}. La correlación entre el tamaño inicial de la úlcera y los niveles séricos del nutriente fue negativa de forma significativa para la vitamina C en uno de los estudios³⁰. En otro estudio se obtuvo la misma correlación, pero referida a la vitamina D⁴¹. En 6 estudios se produjo una reducción significativa en los marcadores de cicatrización de las UPD mediante la suplementación dietética^{32-34,37-39}. Además, 2 estudios reportaron mejoras significativas en la tasa de cicatrización y el tiempo de curación mediante el uso de la suplementación vitamínica^{30,32}. Sin embargo, 2 estudios reportaron no encontrar diferencias significativas en la cicatrización de las UPD suplementadas^{31,40}. En el caso de las úlceras venosas, no se beneficiaron en términos de cicatrización por la suplementación de forma significativa, pero sí con una tendencia a la significancia^{36,41}.

Tabla 3. Efectividad de los suplementos nutricionales de los estudios

Autor/es, año y referencia	Suplemento/dosis	Efectividad
Gunton et al., 2021 ³⁰	Vitamina C (500 mg/día)	La cicatrización a las 8 semanas fue mejor en el GI, en el que todos consiguieron la cicatrización (mediana 100 frente a -14%; $p=0,041$). De igual modo ocurrió con el tiempo hasta el 50% de cicatrización, 20 días de media en GI frente a 48 días en GC ($p=0,028$)
Mokhtari et al., 2021 ³¹	Nanocurcumina (80 mg/día)	La ingesta de nanocurcumina no tuvo efectos significativos sobre la longitud, la anchura y la profundidad de la úlcera. Disminuyó de forma significativa la GPA, la insulina, el cLDL total y la resistencia a la insulina, y se aumentó la sensibilidad a la insulina y la capacidad antioxidante. Los resultados no fueron significativos para HbA1c, triglicéridos, VLDL y HDL
Yarahmadi et al., 2021 ³²	200 UI/2 días de vitamina E + 250 UI/2 días de vitamina C	A las 8 semanas, se describió reducción significativa en la longitud, la anchura y el área superficial de las heridas en ambos grupos, pero más significativamente en GI ($p=0,019$). Seis heridas (46,1%) en GI y 2 (16,6%) en GC se cerraron por completo, lo que fue estadísticamente significativo ($p<0,02$). Disminución significativa en GI de VSG, PAB y PCR-as respecto a GC ($p<0,05$)
Afzali et al., 2019 ³³	250 mg/día de magnesio + 400 UI/día de vitamina E	En comparación con GC, en el GI se redujo la longitud de la úlcera ($p=0,003$), la anchura ($p=0,02$) y la profundidad ($p=0,02$). Sí hubo en GI una reducción significativa de glucemia basal, insulina, resistencia a la insulina y HbA1c, así como una elevación significativa de la sensibilidad a la insulina y el magnesio sérico. Además, se disminuyeron los triglicéridos, el cVLDL, LDL, PCR-as y VSG. Aumentó los niveles de HDL. Además, los niveles de magnesio ascendieron de 1,50 a 1,83 mg/dl tras la intervención
Razzaghi et al., 2018 ³⁴	Magnesio (250 mg/día)	En el GI, a las 12 semanas, se redujo significativamente la longitud ($-1,8 \pm 2,0$ frente a $-0,9 \pm 1,1$ cm; $p=0,01$), la anchura ($-1,6 \pm 2,0$ frente a $-0,8 \pm 0,9$ cm; $p=0,02$) y la profundidad de la úlcera ($-0,8 \pm 0,8$ frente a $0,3 \pm 0,5$ cm; $p=0,003$), así como la GPA, la insulina y la PCR-as respecto al GC. Hubo un aumento significativo del magnesio sérico ($+0,3 \pm 0,3$ frente a $-0,1 \pm 0,2$ mg/dl; $p<0,001$), la sensibilidad a la insulina y la capacidad antioxidante. No hubo cambios significativos en la resistencia a la insulina, lípidos y biomarcadores inflamatorios en ambos grupos
Tan et al., 2018 ³⁵	1,5 g de EPA + 1 g de DHA/día	En el GI los niveles de EPA y DHA fueron significativamente más altos en la semana 4 y en la 8 ($p<0,001$) y los niveles de AA significativamente más bajos en las sucesivas semanas, así como la proporción AA: EPA y n-3 ($p<0,001$). Se produjo un descenso significativo en el GI de los niveles séricos de IL-6, IL-1 β y TNF- α en la semana 4, y de forma aún más significativa a las 8 semanas ($p<0,001$)
McDaniel et al., 2017 ³⁶	2,5 g de EPA + 1 g de DHA/día	En el GI hubo un aumento significativo de EPA y DHA en sangre a los días 28 y 56 ($p<0,001$), así como un descenso de AA y proporción AA: EPA ($p<0,001$) respecto al GC. Disminuyeron los niveles de leucocitos polimorfonucleares sérico y en fluido en el GI, pero sin diferencias significativas entre los grupos. La cicatrización fue mayor en el GI que en el GC, pero sin una diferencia estadísticamente significativa. Se detectaron relaciones negativas significativas entre la cicatrización y los niveles de leucocitos polimorfonucleares y MMP-8, y positivas respecto a EPA, DHA y n-3 PUFA
Momen-Heravi et al., 2017 ³⁷	220 g de sulfato de zinc/día	En el GI, a las 12 semanas, se redujo significativamente la longitud ($p=0,02$) y ancho ($p=0,02$) de la úlcera y hubo un aumento significativo en los niveles séricos de zinc ($+12,7$ frente a $-3,5$ mg/dl; $p<0,001$) respecto al GC. Los cambios en el GI en la GPA, concentración, sensibilidad y resistencia de la insulina, así como en la HbA1c fueron significativamente diferentes respecto a GC. Hubo además aumentos significativos en el cHDL, capacidad antioxidante total en sangre y glutatión en el GI, y disminuciones significativas en la PCR-as y las concentraciones séricas de malondialdehído
Razzaghi et al., 2017 ³⁸	50.000 UI/2 semanas de vitamina D	En comparación con el placebo, la suplementación con vitamina D resultó en una reducción significativa de la longitud ($-2,1 \pm 1,1$ frente a $-1,1 \pm 1,1$ cm; $p=0,001$), la anchura ($-2,0 \pm 1,2$ frente a $-1,1 \pm 1,0$ cm; $p=0,02$) y la profundidad ($-1,0 \pm 0,5$ frente a $-0,5 \pm 0,5$ cm; $p<0,001$) de la úlcera. Además, en el GI se redujo la resistencia a la insulina, su concentración sérica, la función de las células β , la HbA1c, suero total, LDL, PCR-as, VSG y malondialdehído. También hubo un aumento significativo de 25-hidroxivitamina D y la sensibilidad a la insulina
Soleimani et al., 2017 ³⁹	2 $\times$ 1.000 mg/día de ácidos grasos omega-3 de aceite de linaza	La suplementación con ácidos grasos omega-3, en comparación con el placebo, produjo reducciones significativas en la longitud ($p=0,03$), la anchura ($p=0,02$) y la profundidad ($p=0,001$) de la úlcera. Hubo también reducciones significativas en la concentración de insulina sérica, resistencia a la insulina, la PCR-as. En el GI se aumentó significativamente la sensibilidad a la insulina, la capacidad antioxidante total y el glutatión total. No hubo cambios en los perfiles de lípidos y otros biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo de forma significativa
Armstrong et al., 2014 ⁴⁰	7 g de arginina, 7 g de glutamina y 1,5 g de β -h- β -m/día	No hubo diferencias significativas en los resultados primarios, el área de la herida y otros resultados secundarios. En sujetos con un ITB inicial $<1,0$ y albúmina ≤ 40 g/l hubo una proporción significativamente mayor de cicatrización total de la herida en el GI
Burkiewicz et al., 2012 ⁴¹	50.000 UI/semana de vitamina D	La vitamina D sérica basal fue significativamente menor en GI que en el GC. En cuanto a los que tenían úlcera, no se evidenció correlación entre la deficiencia basal de vitamina D y las características de la úlcera. Tras el tratamiento con vitamina D hubo mayor curación en los que recibieron el suplemento con tendencia a la significancia estadística

AA: ácido araquidónico; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; GC: grupo control; GI: grupo intervención; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA1c: hemoglobina glucosilada; MMP-8: metaloproteínasa de matriz-8; n-3 PUFA: ácidos grasos poliinsaturados omega-3; n-6 PUFA: ácidos grasos poliinsaturados omega-6; PAB: equilibrio prooxidante-antioxidante; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; β -h- β -m: β -hidroxib- β -metilbutirato; UPD: úlcera del pie diabético; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; VSG: velocidad de sedimentación globular.
 Fuente: elaboración propia.

En 7 estudios, el perfil metabólico y los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo sufrieron cambios significativos tras el uso de suplementos nutricionales^{31-34,37-39}. Por un lado, se logró disminuir la glucosa plasmática en ayunas, la insulina y la resistencia a la insulina^{31,33,37-39}, el cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) total^{31,38}, la HbA1c^{33,37,38}, la velocidad de sedimentación globular^{32,38}, el balance prooxidante-antioxidante³², la proteína C reactiva de alta sensibilidad^{32,34,37-39} y los niveles de malondialdehído^{37,38}. Por otro lado, se produjo un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina en 6 estudios^{31,33,34,37-39}, de la capacidad antioxidante en 4^{31,34,37,39} y de los niveles de glutatión total en 2^{37,39}.

Dos estudios reportaron el efecto de la suplementación nutricional en los marcadores inflamatorios en úlceras venosas^{35,36}. En este sentido, la suplementación con EPA y DHA supuso un descenso significativo de las citocinas proinflamatorias. Los niveles de leucocitos polimorfonucleares y proteasas derivadas en sangre y fluidos asociados a la inflamación crónica y cicatrización retardada presentaron un descenso significativo en 1 de los estudios³⁶; no obstante, este descenso no fue significativo en otro³⁵.

DISCUSIÓN

- *Características de las lesiones.* Ocho estudios se centraron en pacientes con UPD^{31-34,37-40}. Esto se puede deber a que las UPD representan la primera causa de amputación de extremidades de origen no traumático en el mundo⁴. No obstante, entre el 75 y el 80% de las UEEII son úlceras venosas³, que solo se trataron en 3 estudios^{35,36,41}. Las úlceras arteriales no se han descrito en la revisión. En este sentido, diversos autores refieren que existe un sesgo epidemiológico debido al concepto de úlcera mixta⁴.

En la revisión, el tiempo de evolución medio de las UPD fue de 21 semanas. Por consiguiente, cumplirían con el requisito de 3 meses de evolución para poder considerarlas heridas crónicas⁴². Las úlceras venosas presentaron una duración mayor a 6 meses^{35,36,41}. Diversos autores afirman que entre el 40 y el 50% de las úlceras venosas tienen una duración de entre 6 meses y 1 año⁴³, lo que concuerda con nuestros hallazgos.

Once estudios midieron de forma directa la longitud, la anchura, la profundidad, el área y volumen de la úlcera^{30-34,36-41}. Diversos autores refieren que el tamaño de la úlcera es un buen parámetro de medición, aunque puede ser dificultosa si las lesiones son irregulares, lo que provocaría reducción de su significatividad y fiabilidad^{44,45}.

Tres estudios midieron el volumen de la úlcera^{34,37,39}. Los estudios emplearon medidas lineales multiplicando el área estimada por la profundidad máxima de la úlcera, sin mencionar ni reflejar el uso de la fórmula de Kundin, ampliamente recomendada^{4,45}.

- *Instrumentos para la monitorización de resultados en las úlceras.* Cuatro estudios emplearon instrumentos de medida específicos y precisos para cuantificar los resultados, destacándose el *Silhouette wound assessment system*, el *Software ImageJ* y el *Wound Zoom*^{30,32,36,40}. Diversos autores han destacado la importancia de utilizar instrumentos específicos, recomendando la fotografía digital combinada con *software* de análisis de heridas o trazado con acetato³⁹. Instrumentos como el *Wound Zoom* se han descrito en otros estudios, que describen que proporciona información inmediata tras su uso y evitan su procesamiento posterior⁴⁶.
- *Principales suplementos dietéticos empleados en el tratamiento de las UEEII.* Tres estudios describieron el uso de ácidos grasos omega-3, con dosis diarias entre los 2 y los 3,5 g^{35,36,39}. Estas dosis no distan

de las recomendaciones de ingesta diaria basal⁴⁷ y son similares a las descritas por otros autores⁴⁸.

En cuanto a los micronutrientes, destacó el uso de vitaminas. La vitamina C se describió en 2 estudios reportando gran variabilidad en la dosis empleada^{30,32}. Diversos autores ajenos a la revisión indican que los requerimientos de vitamina C estimados en pacientes con heridas crónicas es de 500 mg/día⁴⁹. Otro estudio encontró que los niveles séricos de vitamina C se correlacionan positivamente con la gravedad de las lesiones⁵⁰. Dos estudios utilizaron la misma dosis de vitamina D (50.000 UI) con diferente periodicidad^{38,41}. Esto coincide con lo descrito por otros autores que recomiendan una dosis diaria semanal de vitamina D de 47.600 UI⁵¹. Algunos autores refieren que existe una asociación significativa entre la deficiencia grave de vitamina D y el riesgo de UPD, y recomiendan su suplementación en caso de aparición⁵². En cuanto a la vitamina E, autores de la revisión han empleado una dosis diaria de 300 mg (400 UI) en combinación con magnesio³³. No obstante, hay autores que refieren que el consumo dietario recomendado de vitamina E es de 15 mg/día⁵³. Otros autores han descrito que dosis diarias superiores a 400 UI se consideran altas y podrían suponer efectos nocivos⁵⁴. Un estudio de la revisión aplicó vitamina E en combinación con zinc, administrado una dosis de 50 mg de zinc elemental³⁷. Sin embargo, el consumo diario recomendado es de 8-11 mg y la suplementación recomendada para el tratamiento de heridas es de 40 mg/día²⁰. Todos los suplementos dietéticos se administraron por vía oral, lo que coincide con otros autores como Melo et al.⁵⁵. No obstante, otros estudios ajenos a la revisión incluyeron suplementos aplicados por vía tópica y refieren que hubo un beneficio mayor en los administrados por vía sistémica⁵⁶.

- *Efectividad de los suplementos nutricionales para mejorar la cicatrización de las UEEII.* La efectividad de los suplementos se reportó en diferentes términos. Siete estudios describieron la elevación de los niveles séricos del nutriente aplicado como una de las medidas de efectividad^{33-38,41}. Estos reportaron una elevación significativa del nutriente suplementado en el GI respecto al GC.

Diez estudios reportaron un beneficio significativo de la suplementación en los indicadores de cicatrización en las UPD y con tendencia a la significancia en las úlceras venosas^{30,34-39,41}. No obstante, esto se contraponen a lo descrito por Ye y Mani⁵⁶.

Once estudios describieron la efectividad de los suplementos en la modificación del perfil metabólico y los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativos^{30-39,41}. El control metabólico es fundamental en el caso de neuropatía diabética⁵⁷, y los mediadores inflamatorios son responsables directos de estados crónicos de inflamación y retraso en la cicatrización⁵⁸. Un estudio describió que el uso de nanocurcumina en pacientes con UPD reportó mejoras significativas en el perfil metabólico, aunque no evidenció efectos en la cicatrización³¹. Otros autores han descrito que la suplementación nutricional durante 12 semanas logró reducir la inflamación en pacientes con UPD⁵⁹.

Dos estudios manifestaron que el aumento de EPA y DHA supuso una disminución significativa de los niveles séricos de AA (ácidos grasos omega-6) y en la proporción AA/EPA^{35,36}. Estos hallazgos están en consonancia con otros estudios^{60,61}.

La suplementación con vitamina D fue efectiva en la cicatrización de las UPD en uno de los estudios³⁸. En otro estudio se obtuvieron beneficios en las úlceras venosas, pero no se reportaron efectos significativos⁴¹. A este respecto, diversos autores han descrito que la deficiencia severa de vitamina D supone un importante factor de riesgo para las infecciones del pie diabético, por tanto, se postula como uno de los tratamientos complementarios preferentes para las UPD^{62,63}. A este respecto, algunos autores refieren que son necesarias pruebas más convincentes y sólidas

sobre el papel de la suplementación con vitamina D en la cicatrización de las lesiones⁶⁴.

Los estudios que emplearon magnesio reportaron un efecto significativo en la reducción de las lesiones^{33,34}. No obstante, Afzali et al.³³ aplicaron una terapia combinada de magnesio y vitamina E, y no identificaron el nutriente responsable del efecto. En este sentido, otros autores han descrito una importante relación entre los niveles de magnesio y la incidencia de las UPD⁶⁵.

Un estudio describió que la suplementación con zinc mostró una disminución significativa de las UPD tras su administración oral³⁷. Diversos autores han reportado que su ingesta parece relevante en pacientes con heridas crónicas⁴⁹. No obstante, su uso parece más cuestionado en las úlceras venosas, en las que no se han reportado tantos beneficios en la cicatrización⁶⁶.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones de la revisión ha sido la heterogeneidad de los estudios, lo que podría dificultar la generalización de los resultados. No obstante, dicha heterogeneidad, si se trata metódicamente, tal y como se ha realizado en esta revisión, aporta valiosos datos en la investigación⁶⁷. En cuanto a la estrategia de búsqueda, hubo una limitación al no incluir un término relacionado con los instrumentos de medida. Entre las limitaciones también ha destacado el tamaño muestral pequeño de los ECA incluidos en la revisión. Otra limitación se debe a que la revisión se ha realizado de los 10 últimos años. Además, debemos considerar algunos sesgos presentes en la revisión: 1) sesgo de publicación, pues se han podido no incluir estudios no publicados que pueden sobreestimar el efecto de la intervención; 2) sesgo de selección, si bien los estudios han seguido

una asignación aleatorizada, no todos han especificado las medidas de ocultación⁶⁸. Por otro lado, una de las fortalezas de esta revisión es la alta valoración de la calidad metodológica de los estudios seleccionados⁶⁹.

CONCLUSIONES

Los instrumentos para la monitorización de las úlceras son fundamentales para poder interpretar los resultados de la terapia nutricional. Por ello, se recomienda emplear técnicas más precisas utilizando la fotografía digital validada, *softwares* específicos para el análisis de imágenes o sistemas de fotogrametría de cámara digital única. En cuanto a los suplementos dietéticos, fueron principalmente micronutrientes, de componente único y administrados por vía oral. Las lesiones más frecuentes fueron las UPD seguidas de las úlceras venosas y no se encontraron estudios que versasen sobre úlceras arteriales. Se ha descrito una mayor eficacia de la vitamina D a dosis altas, gran variabilidad en la dosis de vitamina C y un gran consenso en lo referente en la dosificación de ácidos grasos y magnesio. Finalmente, los suplementos nutricionales han mostrado ser efectivos en los resultados clínicos. Por un lado, han permitido elevar los niveles basales de cada nutriente permitiendo corregir déficits y mejorar parámetros analíticos y, por otro, han supuesto un beneficio significativo en los indicadores de cicatrización de las UPD y con tendencia a la significancia en las úlceras venosas. Además, se ha mostrado una gran efectividad en la mejoría del perfil metabólico y en los biomarcadores de inflamación y de estrés oxidativo ■

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Guinot-Bachero J, Balaguer-López E, García-Montero A, García-Molina P. Estudio EDIPO: heridas en las extremidades inferiores. ¿Cómo abordan su manejo las enfermeras? *Gerokomos*. 2019;30:200-9.
- González-Cuadros RV, Gómez-Ochoa AM. Contexto social, biológico, económico y cultural en personas con heridas en miembros inferiores. *Avances en Enfermería*. 2008;26:75-84.
- Beaskoetxea P, Capillas R, Cerame S, García F, Gómez JM, Palomar F, et al. Guía práctica ilustrada. Úlceras de origen circulatorio en miembros inferiores. Madrid, Barcelona: Ediciones Mayo, S.A.; 2010.
- Marinel-lo J, Verdú J. Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (CONUEI). Documento de consenso 2018. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2018.
- Jain AKC. A simple new classification for diabetic foot ulcers. *Medicine Science*. 2015;4:2109-20.
- Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care*. 2001;24:84-8.
- Marston W, Tang J, Kirsner RS, Ennis W. Wound Healing Society 2015 update on guidelines for venous ulcers. *Wound Repair Regen*. 2016;24:136-44.
- Díaz MA, Baltà L, Blasco MC, Fernández M, Fuentes EM, Gayarre R, et al. Maneig i tractament d'úlceres d'extremitats inferiors. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2018.
- Troxler M, Vowden K, Vowden P. Integrating adjunctive therapy into practice: the importance of recognising "hard-to-heal" wounds. *World Wide Wounds*. 2006;32:99-105.
- Príncipe S, Dodds SR. Uso del tamaño de la úlcera y las respuestas iniciales al tratamiento para predecir el tiempo de cicatrización de las úlceras en las piernas. *Cuidado de Heridas J*. 2006;15:299-303.
- O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014;60:3S-59S.
- Verdú-Soriano J, Segura-Jordá G, López-Casanova P, Berenguer-Pérez M, Latrech L. Monitorización y fotografía científica de las heridas. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP n.º VII. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño; 2022.
- Haughey L, Barbul A. Nutrition and lower extremity ulcers: causality and/or treatment. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16:238-43.
- Kurmis R, Woodward M, Ryan H, Rice J. The importance of nutrition in wound management: new evidence from the past decade. *Wound Practice & Research*. 2021;29:18-40.
- Patel GK. The role of nutrition in the management of lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4:12-22.
- Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The effect of amino acids on wound healing: A systematic review and meta-analysis on arginine and glutamine. *Nutrients*. 2021;13:2498.
- Rangel-Huerta OD, Aguilera CM, Mesa MD, Gil A. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review of randomized clinical trials. *British Journal of Nutrition*. 2012;107:159-70.
- Mann J, Cummings J, Englyst H, Key T, Lui S, Riccardi G, et al. FAO/OMS Scientific Update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:S132-7.
- Moscoso CPM, Osuna-Padilla IA, Valadez PPM. Manejo nutricional del paciente con úlceras por presión: una revisión de la literatura. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2020;4.
- Kulprachakarn K, Ounjaijean S, Wungrath J, Mani R, Rerkasem K. Micronutrients and natural compounds status and their effects on wound healing in the diabetic foot ulcer. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16:244-50.
- MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev*. 2003;8:359-77.
- Salgado RM, Cruz-Castañeda O, Elizondo-Vázquez F, Pat L, De la Garza A, Cano-Colín S, et al. Maltodextrin/ascorbic acid stimulates wound closure by increasing collagen turnover and TGF-β1 expres-
- sion in vitro and changing the stage of inflammation from chronic to acute in vivo. *J Tissue Viability*. 2017;26:131-7.
- Gottschlich MM, Mayes T, Khoury J, Kagan RJ. Clinical trial of vitamin D2 vs D3. Supplementation in critically ill pediatric burn patients. *JPEN J Parent Enteral Nutr*. 2017;41:412-21.
- Baburo AJ, Anand VJ. Vitamin E, its beneficial role in diabetes mellitus (DM) and its complications. *J Clin Diagn Res*. 2012;6:1624-8.
- Kreindl C, Basfi-fer K, Rojas P, Carrasco G. Tratamiento nutricional en úlceras por presión y úlceras venosas. *Revista Chilena de Nutrición*. 2019;46:197-204.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Mattos S, Rabello M, Barreto MI, Serfaty F, Tarvainen MP, Simas MR, et al. Effects of weight loss through lifestyle changes on health rate variability in overweight and obese patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2022;41:2577-86.
- Posadzki P, Ernst E, Terry R, Lee MS. Is yoga effective for pain? A systematic review of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2011;19:281-7.
- Del Pino R, Frías A, Palomino PA. La revisión sistemática cuantitativa en enfermería. *Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria*. 2014;7:24-39.
- Gunton JE, Giris CM, Lau T, Vicaretti M, Begg L, Flood V. Vitamin C improves healing of foot ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2021;126:1451-8.
- Mokhtari M, Razzaghi R, Momen-Heravi M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2021;35:2099-107.
- Yarhamadi A, Saeed MH, Mostafavi-Pour Z, Azarpina N, Mousavian A, Bonakdaran S, et al. The effect of platelet-rich plasma-fibrin glue dressing in combination with oral vitamin E and C for treatment of non-healing diabetic foot ulcers: a randomized, double-blind, parallel-group, clinical trial. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21:687-96.

33. Afzali H, Jafari AH, Momen-Heravi M, Razzaghi R, Amirani E, Bahmani F, et al. The effects of magnesium and vitamin E co-supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2019;27:277-84.
34. Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M, Bahmani F, Akbari H, Asemi Z. Magnesium supplementation and the effects on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res*. 2018;181:207-15.
35. Tan A, Sullenbarger B, Prakash R, McDaniel JC. Supplementation with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduces high levels of circulating proinflammatory cytokines in aging adults: A randomized, controlled study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;132:23-9.
36. McDaniel JC, Szalacha L, Sales M, Roy S, Chafee S, Parinandi N. EPA + DHA supplementation reduces PMN activation in microenvironment of chronic venous leg ulcers: A randomized, double-blind, controlled study. *Wound Repair Regen*. 2017;25:680-90.
37. Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2017;25:512-20.
38. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2017;31:766-72.
39. Soleimani A, Taghizadeh M, Bahmani F, Badroji N, Asemi Z. Metabolic response to omega-3 fatty acid supplementation in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017;36:79-84.
40. Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith AP, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2014;31:1069-77.
41. Burkiewicz CJ, Guadagnin FA, Skare TL, Do Nascimento MM, Servin SC, De Souza GD. Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39:401-7.
42. Chamanga ET. Clinical management of non-healing wounds. *Nurs Stand*. 2018;32:48-63.
43. Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. 3.ª ed. Madrid: AEEVH; 2017.
44. Sussman C, Bates-Jensen B. *Wound care: A collaborative practice manual for health professionals*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
45. Restrepo JC. Instrumentos de monitorización clínica y medida de la cicatrización en úlceras por presión (UPP) y úlceras de la extremidad inferior (UEI). Desarrollo y validación de un índice de medida. Tesis doctoral. Alacant: Universitat d'Alacant-Universidad de Alicante; 2011.
46. Nemeth ME, Sprigle S, Gajjala A. Clinical usability of a wound measurement device. Atlanta: Georgia Institute of Technology; 2010.
47. McDaniel JC, Kemmner KG, Rusnak S. Nutritional profile of older adults with chronic venous leg ulcers: A pilot study. *Geriatr Nurs*. 2015;36:381-6.
48. Theilla M, Schwartz B, Cohen J, Shapiro H, Anbar R, Singer P. Impact of a nutritional formula enriched in fish oil and micronutrients on pressure ulcers in critical care patients. *Am J Crit Care*. 2012;21:102-9.
49. Kreindl C, Basfi-fer K, Rojas P, Carrasco G. Tratamiento nutricional en úlceras por presión y úlceras venosas. *Revista Chilena de Nutrición*. 2019;46:197-204.
50. Barber GA, Welle CD, Gibson SJ. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2018;74:774-87.
51. Halschou-Jensen PM, Sauer J, Bouchelouche P, Fabrin J, Brorson S, Ohrt-Nissen S. Improved healing of diabetic foot ulcers after high-dose vitamin D: A randomized double-blinded clinical trial. *Int J Low Extrem Wounds*. 2023;22:466-74.
52. Dai J, Jiang C, Chen H, Chai Y. Vitamin D and diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*. 2019;9:8.
53. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academies Press (US); 2000.
54. Blé-Castillo JL, Díaz-Zagoya JC, Méndez JD. Suplementación con vitamina E, ¿beneficia o daña? *Gac Med Mex*. 2008;144:147-54.
55. Melo PG, Mota JF, Assis de Barros C, Gomes S, Guedes AS, Verdú J, et al. Effects of oral nutritional supplementation on patients with venous ulcers: a clinical trial. *J Clin Med*. 2022;11:5683.
56. Ye J, Mani R. A systematic review and meta-analysis of nutritional supplementation in chronic lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15:296-302.
57. Martín V, Herranz L, Castro I, Fernández A, Pallardo LF. Factores de riesgo y pie diabético. *Anales de Medicina Interna*. 2007;24:263-6.
58. Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J, et al. Chronic wound repair and healing in older adults: Current status and future research. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:427-38.
59. Basiri R, Spicer M, Levenson C, Lederman T, Akhavan N, Arjmandi B. Improving dietary intake of essential nutrients can ameliorate inflammation in patients with diabetic foot ulcers. *Nutrients*. 2022;14:2393.
60. McDaniel JC, Massey K, Nicolaou A. Fish oil supplementation alters levels of lipid mediators of inflammation in microenvironment of acute human wounds. *Wound Repair Regen*. 2011;19:189-200.
61. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233:674-88.
62. Tiwari S, Pratyush DD, Gupta SK, Singh SK. Vitamin D deficiency is associated with inflammatory cytokine concentrations in patients with diabetic foot infection. *Br J Nutr*. 2014;112:1938-43.
63. Kurian SJ, Miraj SS, Benson R, Munisamy M, Saravu K, Rodrigues GS, et al. Vitamin D Supplementation in Diabetic Foot Ulcers: A Current Perspective. *Curr Diabetes Rev*. 2021;17:512-21.
64. Da Porto A, Miranda C, Brosolo G, Zanette G, Michelli A, Da Ros R. Nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot: what is known and what is new? *World J Diabetes*. 2022;13:940-8.
65. Keskek SO, Kırım S, Karaca A, Saler T. Low serum magnesium levels and diabetic foot ulcers. *Pak J Med Sci*. 2013;29:1329-33.
66. Wilkinson EA. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD001273.
67. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. The Cochrane Collaboration. Disponible en: www.cochrane-handbook.org
68. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisión sistemática de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*. 2013;91:149-55.
69. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.