



Universitat d'Alacant Universidad de Alicante

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

TRABAJO FIN DE GRADO

REVISIÓN SISTEMÁTICA. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LA GESTIÓN DEL BIOFILM BACTERIANO EN HERIDAS CRÓNICAS

**SYSTEMATIC REVIEW. THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE MANAGEMENT OF
BACTERIAL BIOFILM IN CHRONIC WOUNDS**

GRADO:

GRADO EN ENFERMERÍA

ALICANTE, 2018

AUTOR:

MARÍA JOSÉ SANJUÁN SÁNCHEZ

TUTOR:

JOSÉ VERDÚ SORIANO

Quisiera dedicar este trabajo a mis padres y a mi hermano que han creído siempre en mí, me han brindado su apoyo incondicional, han sabido tener paciencia e infundirme ánimos en los momentos en los que más lo necesitaba. Agradecer a mi padrino, su mujer y sus hijos por animarme a seguir y por ofrecerme todo su cariño. A mi pareja por apoyarme y conseguir sacarme una sonrisa incluso en los peores días.

Asimismo, agradecer a mi tutor José Verdú Soriano por guiarme en la realización del trabajo fin de grado.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
I. INTRODUCCION	6
Epidemiología	6
Proceso de cicatrización de las heridas crónicas	7
El biofilm bacteriano y las heridas crónicas	10
Tratamiento del biofilm bacteriano	12
II. OBJETIVO DEL ESTUDIO	13
III. MATERIAL Y MÉTODO	13
Diseño	13
Método de búsqueda	13
<i>Estrategia de búsqueda</i>	13
<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	13
<i>Síntesis de datos</i>	14
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	16
Desbridamiento	16
Antibióticos sistémicos y tópicos	19
Agentes antisépticos	20
<i>Plata</i>	20
<i>Yodo</i>	21
<i>Polihexametileno de biguanida (PHMB)</i>	22
<i>Clorhexidina</i>	22
<i>Ácido acético</i>	23
<i>Peróxido de hidrógeno</i>	23
<i>Aceites esenciales</i>	23



<i>Lactoferrina</i>	25
<i>Galio</i>	26
<i>EDTA</i>	26
<i>Dispersin B</i>	26
<i>Xilitol</i>	27
<i>Miel</i>	28
<i>Inhibidores de la detección de quórum</i>	29
Otras estrategias para la gestión del biofilm bacteriano en heridas crónicas	30
<i>Terapia con oxígeno hiperbárico (TOH)</i>	30
<i>Terapia de presión negativa</i>	31
<i>Terapia fotodinámica</i>	31
V. CONCLUSION	34
VI. BIBLIOGRAFIA	35

RESUMEN

Las heridas crónicas suponen un importante problema de salud pública en países de todo el mundo. La denominada “epidemia silenciosa” no solo afecta a la calidad de vida de los usuarios, sino que conlleva un elevado coste económico y asistencial para los sistemas nacionales de salud. La curación de estas lesiones se ve interrumpida por la presencia de una serie de obstáculos que inhiben el proceso normal de cicatrización como es la presencia de biofilm en el lecho de la herida. Para el cuidado de las heridas crónicas resulta indispensable que los profesionales de enfermería conozcan las estrategias que permiten gestionar el biofilm con el objetivo de alcanzar la curación. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica con la finalidad de descubrir las estrategias antibiofilm más adecuadas. Se ha ejecutado una búsqueda en las bases de datos Medline, CINAHL y Cochrane desde sus inicios hasta abril de 2018. Los resultados de esta revisión destacan el uso indiscutible del desbridamiento quirúrgico en combinación con agentes antimicrobianos, antisépticos y antibiofilm como principal estrategia para alcanzar la gestión del biofilm bacteriano que imposibilita la curación de las heridas crónicas. No obstante, se requieren más estudios clínicos que determinen la eficacia y la seguridad de estos compuestos en modelos *In Vivo*. Así pues, ha sido propuesto un algoritmo para el potencial tratamiento de una herida crónica ante la sospecha de la presencia de biofilm en su lecho. No existe un único producto sanitario o procedimiento que empleado en solitario prevenga la aparición del biofilm o provoque su completa erradicación. Las diversas estrategias antibiofilm deben ser empleadas en combinación por los profesionales de enfermería para gestionar la aparición del biofilm en la superficie de las heridas crónicas.

Palabras clave: biofilm, gestión, tratamiento, heridas crónicas.

ABSTRACT

Chronic wounds are a relevant public health problem in countries around the world. Known as a "silent epidemic" not only affects the life quality of users, But it also supposes a high economic and assistential costs for the national health system. The healing of these lesions is interrupted due to the presence of certain obstacles that inhibit the normal process of healing such as the presence of biofilm in the wound bed. For proper care of chronic wounds it is essential that nursing professionals know the strategies that help manage the biofilm in order to achieve healing. To this end, a systematic review of the scientific literature has been carried out in order to find the most appropriate antibiofilm strategies. A search was carried out in the Medline, CINAHL and Cochrane databases from its beginning until April 2018. The results of this review highlight the indisputable use of surgical debridement in combination with antimicrobial agents, antiseptics and antibiofilm as the main strategy to achieve the management of the bacterial biofilm that makes the healing of chronic wounds impossible. However, more clinical studies are required to determine the efficacy and safety of these compounds *In Vivo* models. Thus, an algorithm has been proposed for the potential treatment of a chronic wound in the presence of biofilm in its bed. There is no single health product or procedure used alone to prevent the appearance of the biofilm or cause its complete eradication. The various antibiofilm strategies should be used in combination by nursing professionals to manage the appearance of biofilm on the surface of chronic wounds.

Keywords: biofilm, management, treatment, chronic wounds.

I. INTRODUCCION

Epidemiología

Las heridas crónicas se han convertido en un importante problema de salud que afecta a una gran proporción de la población mundial. Se cree que en países desarrollados del 1 al 2 % de la población total presentará una herida crónica durante su vida. (1) En Europa se estima que existen, aproximadamente, entre 1,5 y 2 millones de personas con una herida crónica, mientras que en EEUU esta cifra aumenta hasta los 5-6 millones de personas que conviven con este tipo de lesiones. Los datos sugieren que en Europa el 64% de las heridas atendidas en el domicilio son crónicas. De estas el 24% no se había curado en 6 meses o más y el 16% no habían cicatrizado en un año. (2) El impacto económico de las úlceras de todas las etiologías (úlceras venosas, arteriales, mixtas, pie diabético, etc.) supone un coste directo e indirecto de entre el 1,5% y el 3% del presupuesto total de los Sistemas Nacionales de Salud en Europa. (3) En países como EEUU el coste económico asociado al tratamiento de este tipo de lesiones asciende a 25 mil millones de dólares anuales. (1) A nivel nacional, la prevalencia de úlceras por presión en adultos está entre el 7 y 8,5 % en hospitales, en atención sociosanitaria esta cifra alcanza el 12 y 14% y en atención primaria se sitúa entre el 8 y el 9% de los pacientes beneficiarios de los programas de atención domiciliaria. Existe un ligero predominio del sexo femenino a edades superiores a los 72 años en los tres niveles asistenciales. (4)

El envejecimiento de la población así como el aumento de la incidencia de enfermedades relacionadas con los estilos de vida, como la diabetes o la obesidad, están estrechamente relacionados con el incremento de la aparición de estas heridas. (1)

La denominada “epidemia silenciosa” no solo representa una amenaza para la economía, sino para la salud y la calidad de vida de las personas que poseen algún tipo de úlcera. Las personas que las padecen difieren de la población general sobre la percepción de su salud, experimentando sentimientos de desesperanza y vulnerabilidad. Asimismo, las lesiones de difícil manejo pueden ocasionar limitación de la movilidad, molestias tales como el exudado abundante o el mal olor, aislamiento social, depresión, otros trastornos emocionales y dolor. (3) (1) El dolor es uno de los principales factores que mayor impacto provoca sobre la calidad de vida, tanto a nivel físico como psicológico, percibida por los usuarios. El 83% y el 65% de pacientes que presentan úlceras arteriales y venosas, respectivamente, presentan dolor. Los usuarios con úlceras por presión refieren dolor en un 59% de los casos y de los que poseen lesiones por pie

diabético manifiestan dolor el 49%. En relación a la diversidad de factores que influyen en la calidad de vida percibida por los pacientes que presentan heridas crónicas, los profesionales de enfermería deben aplicar cuidados que no se centren únicamente en la curación de la lesión. (5)

Actualmente, existen organizaciones nacionales e internacionales que abordan el problema de las heridas crónicas, contribuyendo al desarrollo de la práctica clínica basada en evidencia científica. Algunos ejemplos de estas organizaciones son la European Wound Management Association (EWMA), Sociedad Española de Heridas (SEHER), Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP), entre otras.

Es imprescindible planificar las intervenciones destinadas a la prevención, identificación, tratamiento y seguimiento de las heridas crónicas de manera coordinada y colaborativa en un equipo interdisciplinar de profesionales sanitarios. Asimismo, el desarrollo del plan de atención debe incluir la relación terapéutica con el paciente y su familia. (6)

Las úlceras crónicas son atendidas principalmente en centros sociosanitarios, de Atención Primaria y en hospitales y suponen un importante desafío para los profesionales de enfermería.

Proceso de cicatrización de las heridas crónicas

La cicatrización de las heridas consta de tres fases principales hasta alcanzar la curación que son la fase inflamatoria, la fase proliferativa y la remodelación tisular. Las heridas crónicas se caracterizan por no completar estas fases y permanecer prolongadamente en la etapa inflamatoria de la curación.(7) Hardin et al. incidieron en que cuanto más tiempo permanece una herida crónica en dicha fase mayor cantidad de defectos celulares se producían, retrasando de este modo la curación de la herida. (8) Toda úlcera requiere de una evaluación integral con la finalidad de identificar la etiología, el tamaño y la etapa de curación de la lesión, facilitando al profesional la instauración de las medidas terapéuticas más oportunas.(9)

La presencia de tejido necrótico, desvitalizado o la infección son algunos de los factores que obstaculizan la cicatrización de las heridas. Afortunadamente, el desarrollo de la ciencia molecular y de terapias avanzadas, aplicadas al cuidado y tratamiento de las

úlceras, han permitido alcanzar mejores resultados en el proceso de atención de estas.
(10)

En este sentido, en 2003 Schultz et al. plantearon, por primera vez, un marco estructurado y sistemático para el manejo de heridas crónicas conocido como la preparación del lecho de la herida. Es un paradigma en continuo cambio que vincula el tratamiento de la lesión con la causa que provoca su aparición. (11) Este nuevo enfoque, aceptado internacionalmente, recomienda el tratamiento de las heridas crónicas en dos fases. La primera de ellas se basa en una evaluación exhaustiva con el objetivo de identificar y tratar las causas subyacentes. Durante la segunda, es necesaria la identificación de las barreras locales del lecho de la herida como son el equilibrio de la humedad, el manejo de la biocarga, la presencia de necrosis o la infección. Establecer las barreras locales proporciona la información que el profesional sanitario requiere para planear la estrategia terapéutica más propicia, aumentando las posibilidades de cicatrización de la herida.(8)(6)(7)

El acrónimo TIME, basado en el trabajo de la International Wound Bed Preparation Advisory Board, evidencia los cuatro componentes principales para la preparación del lecho de la herida. (10)

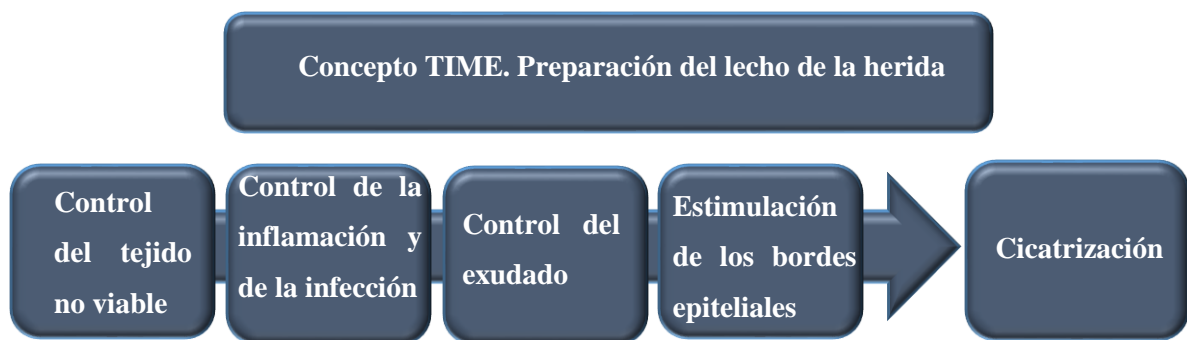


Figura1: Preparación del lecho de la herida mediante el concepto TIME. Términos en español empleados para definir los cuatro componentes. Adaptación de: (EWMA, 2004; K. Ousey et al., 2010; R. L. Harries et al., 2016; S. Barret, 2017)

El manejo de estos elementos permite prestar una atención local de la herida óptima. No obstante, los cuatro componentes del acrónimo TIME no deben reconocerse como intervenciones independientes sin relación alguna entre ellas.(7)(6)

La finalidad de atender las heridas crónicas mediante este nuevo paradigma no es otra que lograr la cicatrización. (12) Con el fin de alcanzar dicho objetivo, el lecho de

la herida debe presentar una serie de características que garantizan la efectividad de los cuidados aplicados: (12)

- Ausencia de tejido necrótico.
- Baja carga bacteriana.
- Inflamación mínima.
- Células con capacidades regeneradoras.

Entre estos factores, la presencia de altos niveles de colonización bacteriana puede obstaculizar y retrasar el proceso de curación de las úlceras. Estos niveles se alcanzan debido a que estas lesiones permanecen abiertas durante periodos de tiempo prolongados.(10)

A pesar de esto, cabe destacar que toda herida crónica es colonizada en grado variable por una amplia diversidad de microbios. En algunos casos, la flora bacteriana que provoca la contaminación de una herida tiene un impacto positivo en la curación por la estimulación de la producción de proteasas bacterianas y de la actividad de leucocitos y neutrófilos. (7)

Las infecciones de las heridas representan un 13.8% de todas las infecciones hospitalarias. A pesar de causar molestas consecuencias en los pacientes, también representan un aumento de entre cinco y veinte días adicionales de estancia hospitalaria, encareciendo el coste de la atención. (13)

Existen diversos factores, sistémicos y locales, que aumentan exponencialmente el riesgo de infección. La diabetes, la enfermedad vascular, la nutrición inadecuada o el tabaquismo son algunos ejemplos de factores sistémicos. Entre los factores locales destacan el tamaño de la herida, la presencia de tejido necrótico, la duración de la fase inflamatoria, etc. (13)En cambio, los factores más importantes que determinan el desarrollo de una infección son la virulencia de las bacterias y la resistencia del huésped reconocida como la respuesta inmune que impide la invasión y previene el daño causado por las bacterias. (6)

La infección local de la herida supone un obstáculo en la cicatrización de las heridas crónicas. Por ello, debe ser adecuadamente identificada y tratada, de lo contrario la migración de los microbios más allá de los bordes de la herida, hace posible la propagación de la infección a tejidos más profundos como músculo, fascia u órganos.

Asimismo, el desarrollo de una infección sistémica facilita la aparición de sepsis, shock séptico e incluso puede llevar a la muerte, en casos más extremos. (14)(6)

El diagnóstico de las infecciones en las heridas agudas se basa fundamentalmente en la clínica, valorando la presencia de dolor, calor, inflamación y eritema circundante. No obstante, en las heridas crónicas a menudo resulta complejo distinguir entre una colonización y una verdadera infección. Es habitual que la carga bacteriana existente en las heridas crónicas no provoque la aparición de los signos y síntomas clásicos de infección en las heridas. En muchas ocasiones el signo más evidente de infección es el retraso en el proceso de cicatrización de la lesión. (12)(15)

Pese a que el diagnóstico en una herida crónica pueda resultar un desafío, existen una serie de características sugestivas de infección como son(15):

- Incremento del dolor.
- Mal olor.
- Tejido de granulación anormal. Excesiva hipergranulación vascular.
- En la superficie de la herida, sangrado del tejido de granulación friable.
- Cambios en el color del lecho de la herida: de rojo a verde, amarillo o negro.
- Aumento de los signos de inflamación.
- Formación de abscesos.
- Dehiscencia de la herida y aumento del tamaño de la misma.
- Incremento del exudado.
- Maceración de la piel circundante.
- Prolongación del proceso de cicatrización.

El biofilm bacteriano y las heridas crónicas

El 99'9% de los microorganismos del medio ambiente tienden a unirse a las superficies. De este modo, la población adherente presenta una serie de ventajas nutricionales y de protección relacionadas con la supervivencia.(16)

Las heridas crónicas proporcionan el ambiente óptimo para la aparición de biofilms bacterianos. La humedad, los restos biológicos, la presencia de tejido necrótico y el deterioro de la respuesta inmune del huésped crean unas condiciones adecuadas para el desarrollo de una infección. (17)

Se conoce como bioflim bacteriano o biopelícula al conjunto estructurado de bacterias que se adhieren a la superficie del lecho de la herida, en estado semi-sólido y de forma reversible, que se reproducen formando microcolonias. Las bacterias están inmersas en una matriz polimérica generada por ellas mismas y constituida principalmente por proteínas, polisacáridos y DNA extracelular.(17) (16)

La formación de un biofilm bacteriano se produce cuando las bacterias plactónicas (bacterias individuales e independiente) se adhieren reversiblemente a la superficie de la herida, generando microcolonias. Estos agregados sésiles fabrican sustancias poliméricas extracelulares rodeando a la propia colonia. La matriz polimérica confiere a las microcolonias protección. Posteriormente, el biofilm alcanza un tamaño que compromete su propia supervivencia y crecimiento debido a las limitaciones de nutrientes en el lecho de la herida. Por ello, zonas focales de la biopelícula se desprenden, difunden y colonizan otras localizaciones formando nuevos biofilms.(18)

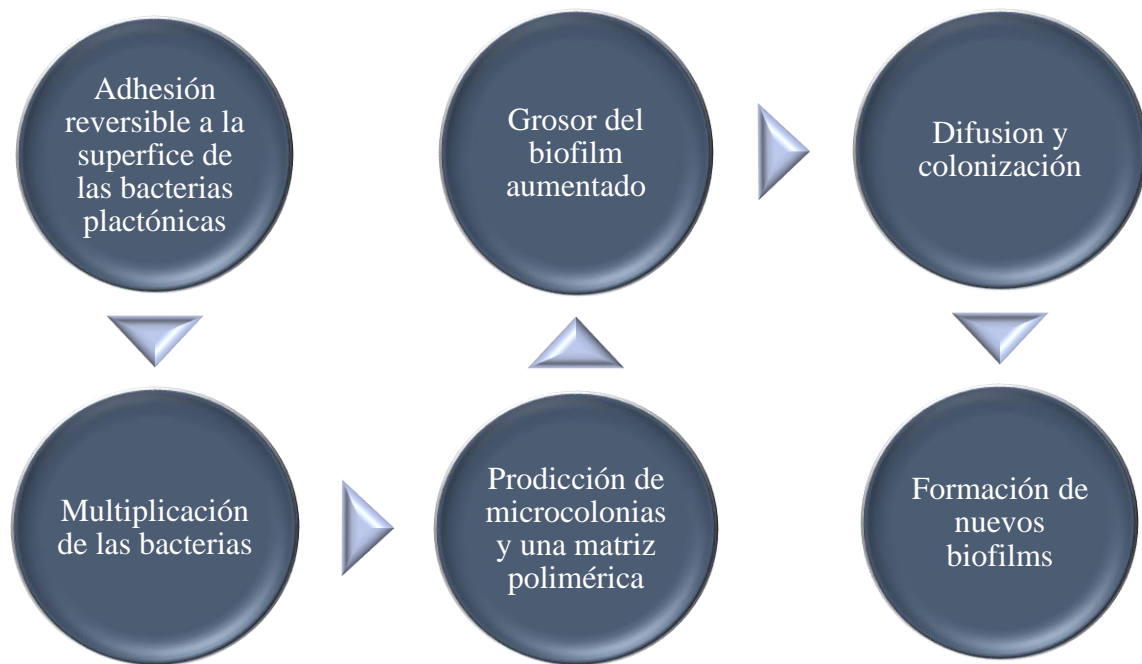


Figura 2. Principales fases en la formación del biofilm. Adaptación de: (R. A. Cooper et al, 2014).

Las heridas se cronifican en gran medida como consecuencia de la aparición de un biofilm bacteriano. Son diversos los factores que influyen en la capacidad de proliferación y la persistencia bacteriana, entre los cuales destacan el manejo de las heridas crónicas, la virulencia del patógeno y la respuesta inmune del paciente ante la colonización. (17)

Tratamiento del biofilm bacteriano

El biofilm bacteriano está presente en el 60% de las heridas crónicas y afecta a la correcta función celular, la respuesta inflamatoria e inmune cutánea y al proceso natural de cicatrización de las heridas. (18)

La matriz polimérica supone entre el 80 y el 85% del volumen de un biofilm, y el 15-20% restante corresponde a los microorganismos. Se ha observado que esta matriz, generada por las propias bacterias, es una barrera física ante la acción de diferentes antibióticos, principalmente en las fases iniciales del desarrollo del biofilm. (17)(18) No obstante, las características intrínsecas que manifiestan las bacterias están relacionadas en mayor medida con la aparición de la resistencia. Los antibióticos son capaces de matar o inhibir a las bacterias mediante interrupción de su actividad o metabolismo. Sin embargo, en el biofilm existen bacterias que se encuentran inactivas por lo que no responden a la acción de los antimicrobianos.(18)

La tolerancia y resistencia a los antibióticos es la principal razón por la cual ha aumentado el interés sobre el biofilm bacteriano. Existe en las microcolonias de las biopelículas una tolerancia innata hacia determinados antimicrobianos, pero también hacia la respuesta inflamatoria del huésped. (18)

Factores como el estrés ambiental, la escasez de nutrientes, la cantidad de bacterias o el estrés oxidativo provocan un incremento de la tasa de mutaciones genéticas que conducen al desarrollo de resistencias a diversos antimicrobianos. (18)

La resistencia a los antibióticos es precisamente el mecanismo de supervivencia más importante que presentan las biopelículas. El control del biofilm se alcanza estableciendo estrategias dirigidas a prevenir su aparición, interfiriendo de forma directa o indirecta con los mecanismos de fijación o con los procesos de la maduración, así como destruir la biopelícula ya madura. (18)

II. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo general del estudio es identificar cuáles son las estrategias terapéuticas más pertinentes para la gestión del biofilm bacteriano en heridas crónicas. Como objetivo específico se pretende determinar la pertinencia de dichas estrategias ante el tratamiento del biofilm.

Objetivo general: Identificar las diversas estrategias terapéuticas para el manejo del biofilm existentes hasta el momento.

Objetivo específico: Determinar la pertinencia de dichas estrategias ante el tratamiento del biofilm.

III. MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica, basada en las recomendaciones que plantea el grupo de trabajo PRISMA. (19)(20)

Método de búsqueda

Estrategia de búsqueda

La búsqueda de la literatura científica se realizó en las bases de datos Cochrane, CINAHL, Pubmed (Medline) desde el año de creación de cada base de datos hasta abril de 2018. Se han considerado los artículos disponibles en inglés y español. Los descriptores que se emplearon fueron las palabras chronic wound, ulcer, biofilm and management. Previo a la formulación de la estrategia de búsqueda, se estableció el uso correcto de los descriptores de ciencias de la salud mediante la consulta al DeCS. Una vez formulada la estrategia de búsqueda, los términos se incluyeron en la base de datos MeSH, tesoro de Pubmed. En el resto de bases de datos en las que los descriptores no estaban presentes, la estrategia de búsqueda se realizó mediante texto libre. Asimismo, se utilizaron los operadores booleanos OR y AND con la finalidad de establecer relaciones entre los términos de la búsqueda. También se empleó el carácter de truncamiento “*” en las palabras Ulcer, management y Chronic Wound.

Criterios de inclusión y exclusión

Previo al inicio de la búsqueda bibliográfica, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión de los artículos con el único objetivo de definir correctamente el campo de

estudio a revisar en profundidad. En esta revisión se han incluido los artículos que cumplían los siguientes criterios de selección:

- Hacían referencia a la estrategia de gestión del biofilm y el tratamiento del mismo. Se consideraron artículos relevantes para el tema de esta revisión los que trataban la gestión del biofilm bacteriano y su tratamiento en el ámbito de las heridas crónicas.
- Publicación de los artículos entre el 2007 y el 2017.
- El lenguaje de publicación en castellano o inglés.
- Texto completo accesible.

Los artículos excluidos trataban la gestión y el tratamiento del biofilm bacteriano en otros campos de estudio que no presentaban relación con el manejo de las heridas crónicas, como la fibrosis quística, odontología o estudios asociados al control del biofilm en dispositivos (accesos vasculares, instrumentos ortopédicos o tubo endotraqueal). Por otro lado, se excluyeron aquellos asociados al diagnóstico del biofilm.

Síntesis de datos

A través de la búsqueda bibliográfica, en la que no se estableció restricción de fecha hasta 2018, se obtuvieron 128 artículos en total: 92 de Medline (Pubmed), 12 de Cochrane y por último 24 de CINAHL. No obstante, se excluyeron todos aquellos que no cumplieron con los criterios de selección definidos anteriormente. Asimismo, se descartaron algunos artículos obtenidos en la base de datos CINAHL por corresponder con los seleccionados de la base Medline. En la figura 3 es posible observar la estrategia de búsqueda.

Finalmente, se incluyeron en la revisión un total de 40 artículos, la mayoría de ellos recuperados de la base de datos Medline (Pubmed).

En cuanto a las referencias bibliográficas, se utilizó el gestor de Referencias Bibliográficas “Mendeley Desktop” con la finalidad de almacenar y organizar los artículos seleccionados.

Por otro lado, con el objetivo de evaluar la calidad de los estudios seleccionados se aplicó la plantilla CASPe.(21)

En la figura 4 se exponen los diferentes tipos de estudios analizados en esta revisión sistemática. La mayoría de ellos fueron revisiones de la literatura científica.

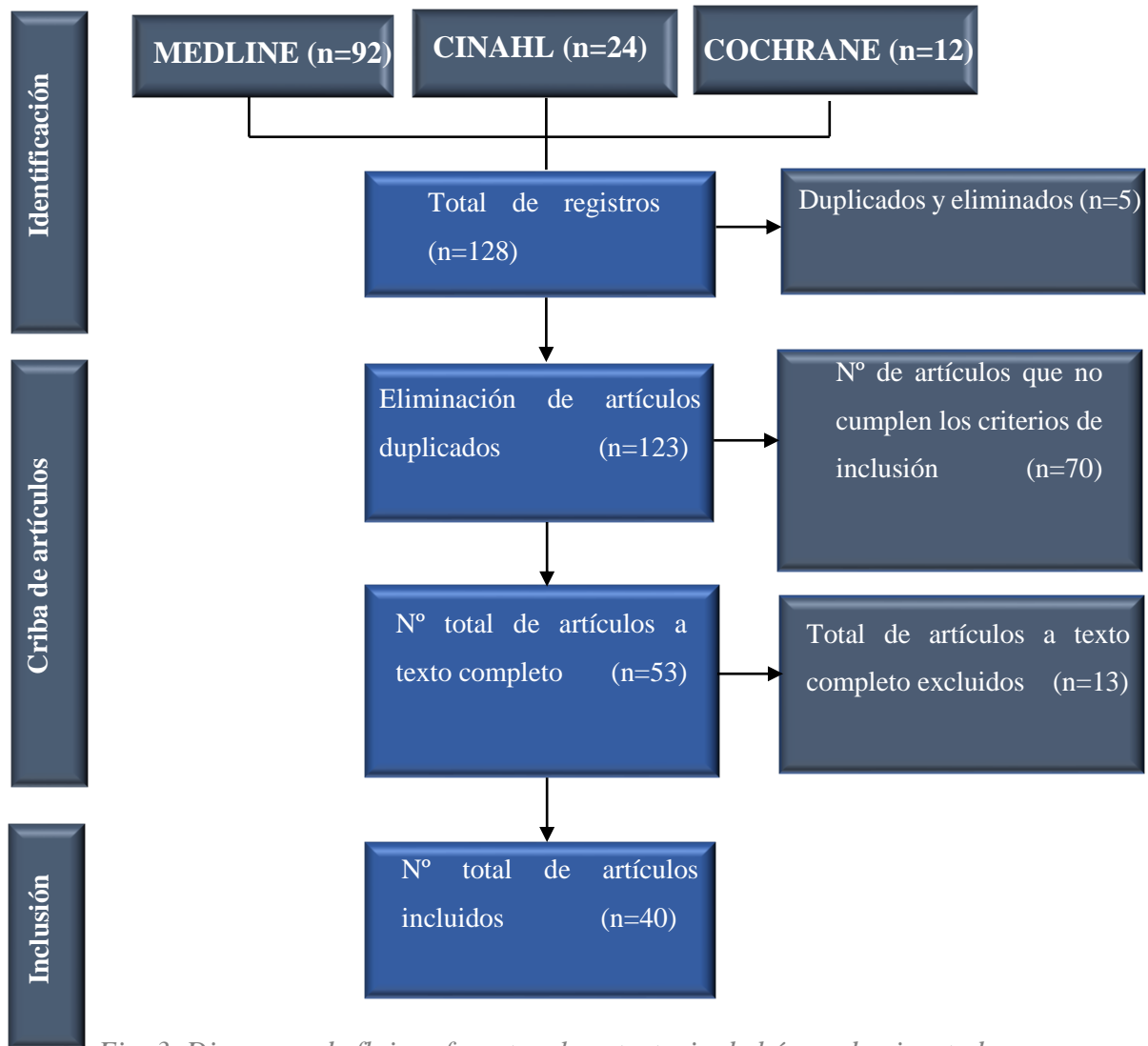


Fig. 3. Diagrama de flujo referente a la estrategia de búsqueda ejecutada.

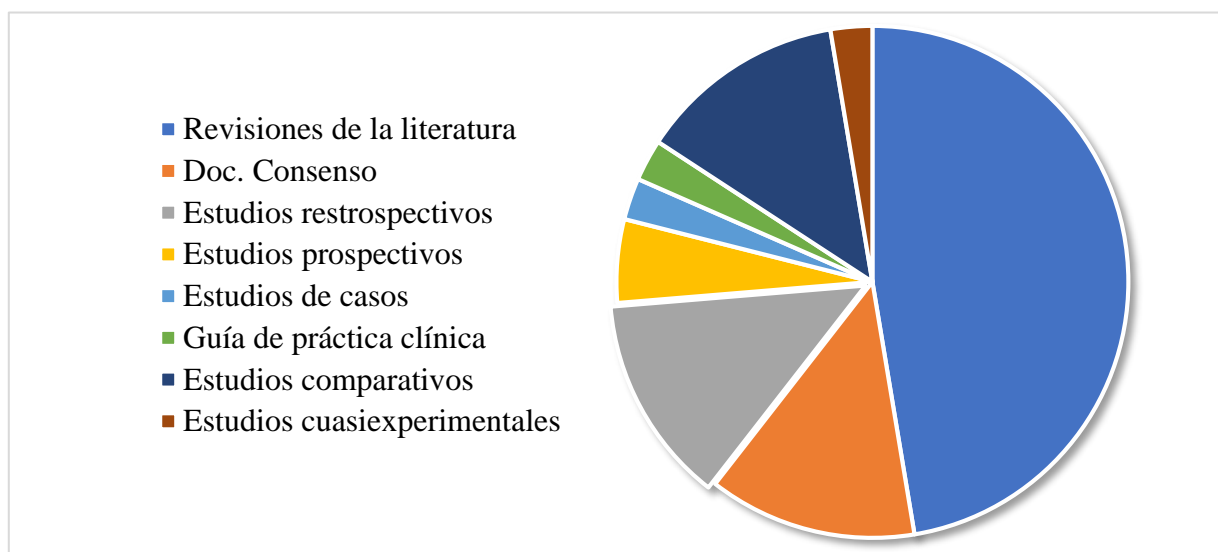


Fig. 4. Tipología de los estudios escogidos para la realización de la revisión.

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

La complejidad del tratamiento del biofilm bacteriano en las heridas crónicas es el resultado de la coexistencia de varios factores que definen a estas comunidades bacterianas, como son:

- Los mecanismos subyacentes al crecimiento del biofilm
- La presencia de varias especies bacterianas cuyas actividades metabólicas son complementarias y facilitan la obtención de nutrientes y la protección frente a las moléculas inmunes del huésped.
- Las sustancias poliméricas que envuelven a la comunidad bacteriana.
- La resistencia de los biofilms maduros a las terapias antimicrobianas convencionales.(18)(22)

La existencia de biofilm bacteriano en el lecho de las heridas crónicas prolonga la fase inflamatoria del proceso de cicatrización. A pesar de esto, la mayoría de las heridas crónicas finalmente alcanzan la curación. Pero, ¿qué estrategias deben implementar los profesionales de enfermería en sus prácticas para alcanzar la gestión del biofilm y, de este modo, lograr inhibir la fase inflamatoria que no permite la curación de la herida crónica? ¿Es posible eliminar el biofilm bacteriano del lecho de las heridas crónicas con un único producto o procedimiento?

Desbridamiento

La presencia en el lecho de la herida de tejido desvitalizado, promueve la proliferación bacteriana y reduce la eficacia de terapias tópicas.(23) El desbridamiento físico agudo, principalmente el quirúrgico, permite reducir considerablemente la biocarga de la herida, biofilm y tejido desvitalizado. El desbridamiento no solo elimina físicamente los microorganismos, además expone y activa las defensas inmunes del huésped agilizando el proceso de cicatrización.(24) (25)(26)(27)

Clínicamente, el desbridamiento quirúrgico es considerado como el procedimiento más rentable y eficaz en la eliminación del biofilm bacteriano. (25) Sin embargo, éste tiene la capacidad de reconstruirse tras el desbridamiento por lo que debe combinarse con otras estrategias antibióticas, antisépticas o antibiofilm inmediatamente después de la realización del mismo. De este modo, se reduce el número de bacterias plactónicas que se dispersan desde el biofilm y se previene la regeneración potencial del mismo.(28) (23) (29)(30)

El desbridamiento quirúrgico, abre una “venta de oportunidad”, un periodo de tiempo limitado en el cual la aplicación de tratamientos tópicos puede impedir la reconstrucción del biofilm. En las primeras 24 horas tras la técnica, la comunidad bacteriana que conforma el biofilm es más susceptible a antibióticos tópicos. Pasadas 48-72 horas la maduración de la colonia de bacterias presenta mayor tolerancia. (31)(24) El desbridamiento de “repetición o mantenimiento” aumenta exponencialmente la susceptibilidad del biofilm a la aplicación de agentes externos y la respuesta inmune.(32)

La frecuencia con la que debe realizarse este procedimiento no está adecuadamente justificada. La mayoría de autores recomiendan que se realice de forma regular, como mínimo semanalmente, y junto con la administración inmediata de tratamientos que impidan la maduración del biofilm.(23)(24) (33)(34)

Existe controversia sobre el uso del desbridamiento quirúrgico en heridas crónicas de etiología isquémica. Un estudio retrospectivo realizado por Wolcott et al. señala que el desbridamiento quirúrgico semanal puede ser suficiente ya que el lecho de las heridas crónicas isquémicas impide la maduración del biofilm durante 5-6 días, frente a las 72 horas del resto de heridas.(35) Sin embargo, entre las recomendaciones realizadas por Bianchi et al. se desaconseja el desbridamiento quirúrgico y/o mecánico en este tipo de lesiones. (36)

Se ha demostrado que el desbridamiento quirúrgico mejora el tiempo de cicatrización, reduce las complicaciones y las recidivas de las heridas crónicas frente a un enfoque más conservador.(37)

La técnica de desbridamiento quirúrgico debe ser realizada tan solo por profesionales sanitarios cualificados para el desempeño de la misma. (23) No obstante, existen situaciones en las que no es posible realizar un desbridamiento quirúrgico, ya sea por la falta de habilidad en la realización de la técnica o por las características de la herida, y puede plantearse el uso de medios de desbridamiento mecánico, biológico, enzimático o químico. (38)

Diferencia entre modelos

In Vitro e In Vivo

La simulación en laboratorio o piel animal de las condiciones de una herida crónica en humanos se conoce como modelos *In Vitro*.

Las heridas crónicas presentes en tejido humano se consideran modelos *In Vivo*.

*Fig. 5. Diferencia entre modelos
In Vitro e In Vivo. (39)*

En el procedimiento del desbridamiento mecánico, el uso de las almohadillas húmedas de monofilamento es más eficiente y menos doloroso que el desbridamiento mediante gasa seca. Se ha demostrado la eficacia antibiofilm de estas almohadillas en modelos *In Vitro*. (39)

El uso de la terapia larval como método biológico de desbridamiento, a través de la creación de larvas estériles de la mosca verde (*Lucilla Sericata*), permite eliminar con éxito múltiples especies de microorganismos patógenos resistentes a compuestos tópicos en la herida. Los efectos selectivos antibiofilm de las larvas *Lucilla Sericata* están mediados casi exclusivamente por la liberación de proteasas y son eficaces en la erradicación de biofilms formados, en su mayoría, por *Enterobacter cloacae* y con *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, protegen o estimulan la formación de biofilms en los que predomina la presencia de *P. mirabilis*. (22)

Por otro lado, es ampliamente empleado el uso de enzimas naturales, la papaína y la colagenasa, como medio de desbridamiento enzimático, ya que permiten eliminar el tejido desvitalizado o necrótico del lecho de la herida.(38) A pesar de que en la eliminación del biofilm enzimas como la glucosa oxidasa y la lactoperoxidasa han demostrado su eficacia contra las colonias bacterianas constituidas por estafilococos y pseudomonas, la compleja composición de la sustancia polimérica externa que rodea al biofilm sigue siendo una de las principales barreras para el uso de este tipo de desbridamiento. Las investigaciones *In vitro* apuntan a que la combinación de enzimas es más eficaz en la erradicación del biofilm que aquellas preparaciones que poseen una única enzima. (40)

El desbridamiento químico puede llevarse a cabo mediante compuestos tensoactivos como son los surfactantes. Estas sustancias deben su capacidad para el desbridamiento a que reducen la tensión superficial en el lecho de la herida, facilitando la separación de tejido, microorganismos bacterianos libres. Por lo que previene la formación y facilita la eliminación del biofilm maduro y recalcitrante. Asimismo, inhiben la reconstrucción del biofilm tras el desbridamiento. Los tensoactivos deben considerarse una alternativa en heridas crónicas dolorosas o de etiología isquémica. El polihexametileno de biguanida (PHMB) es considerado no solo un agente autolítico, sino también antiséptico por su actividad antimicrobiana. (41)(32)

Evidentemente, la elección del tipo de desbridamiento más adecuado debe realizarse cuidadosamente, atendiendo a las posibilidades que ofrece el ámbito clínico y la necesidad de minimizar, en todo momento, la incomodidad del paciente. (36)

Tipo de desbridamiento	Material
Quirúrgico parcial	Cureta o Bisturí
Mecánico	Gasa seca o almohadilla de monofilamento húmeda
Biológico	Terapia larval.
Enzimático	Combinación de enzimas.
Químico	Compuestos tensoactivos.

Tabla 1. Tipos de desbridamiento empleados en la gestión del biofilm.

Antibióticos sistémicos y tópicos

El biofilm bacteriano presenta resistencia al sistema inmunitario del huésped y tolerancia a diversos compuestos antibióticos.(29) La tolerancia es el resultado de cambios fenotípicos en la comunidad bacteriana. En cambio, la resistencia a antibióticos se debe a mutaciones en la naturaleza genética de las bacterias que forman el biofilm. Algunos ejemplos de resistencias son la bacteria *S. Aureus* que es innatamente resistente a la Meticilina o los *Enterococcus* a la Vancomicina. (26) (28)

La tolerancia y la resistencia no representan las únicas barreras para el tratamiento mediante antibióticos sistémicos y tópicos. Existen varios mecanismos que protegen a las bacterias de un biofilm ante la presencia de estos productos, entre ellos se incluyen:

- La presencia de una sustancia polimérica externa que limita la penetración de los antibióticos en el interior del biofilm.
- La mayor parte de antibióticos actúan sobre células bacterianas metabólicamente activas. Sin embargo, parte de las bacterias que forman el biofilm se encuentran en estado latente y no responden a la actividad antibiótica.
- La aparición de nuevas resistencias en la comunidad bacteriana.
- La formación de células bacterianas persistente. (31)

En el caso de las heridas crónicas de etiología isquémica podría estar limitada la eficacia de los antibióticos sistémicos ya que la circulación sanguínea se ve comprometida y los niveles alcanzados en la zona de infección podrían no ser suficientes para combatirla.(28)(25)(26)

Los antibióticos sistémicos son eficaces para el tratamiento y la prevención de la formación del biofilm tan solo en un 25-32% de los casos. Por esta razón, los antibióticos son, actualmente, considerados escasamente efectivos a largo plazo en la prevención y/o el tratamiento del biofilm bacteriano y no existen evidencias sólidas que avalen el uso empírico de estos. (25)(28)(31) Está justificada la administración de antibióticos sistémicos en heridas crónicas en las que exista una infección de tejido profundo o un riesgo significativo de septicemia. (23)(25)

En cuanto a los antibióticos tópicos, Snyder et al. recomiendan su aplicación justo después de realizar el desbridamiento, afirmando que puede afectar de forma positiva en el proceso de cicatrización ante la sospecha de la presencia de biofilm en el lecho de una herida crónica. (31) No obstante, Han et al. indican que el uso de antibióticos tópicos tan solo está justificado en las heridas claramente infectadas y no como un recurso profiláctico común. (34)

En términos generales, debe restringirse el uso de la terapia antibiótica, tanto sistémica como tópica, a las heridas crónicas cuyas manifestaciones clínicas y resultados de pruebas complementarias, como el cultivo, sean compatibles con la presencia de una infección en la herida. (33)

El diagnóstico molecular permite identificar las especies bacterianas que colonizan el lecho de la herida, facilitando la administración sistémica y tópica de los antibióticos más oportunos.(31)

Agentes antisépticos

Tras el desbridamiento adecuadamente efectuado, son ampliamente empleados los agentes antisépticos, como la plata o el yodo, en la gestión del biofilm bacteriano presente en úlceras. Algunos antisépticos tienen la capacidad de penetrar a través de la estructura del biofilm y provocar la muerte de las células bacterianas. No obstante, cabe destacar que algunos de estos antisépticos pueden inducir citotoxicidad en el huésped y dañar proteínas como anticuerpos y citoquinas. (28)

Plata

El mecanismo antimicrobiano de la plata se debe a que la unión de sus iones a los péptidos, que componen las paredes celulares de las bacterias, provoca la muerte de las mismas incluso a bajas concentraciones. Asimismo, los iones pueden unirse a determinadas enzimas bacterianas interrumpiendo su funcionamiento. (28)(42)(43) La

presencia de resistencia a la actividad biocida de los iones de plata es inusual debido a sus diferentes mecanismos de ataque. (43) Sin embargo, se ha documentado la resistencia innata a la plata de las cepas de *Enterobacter Cloacae*. (29)

Existen en el mercado apósitos que liberan plata nanocristalina de forma continuada que permiten alcanzar concentraciones relativamente altas de iones de plata en escasos minutos en la superficie de la herida. (44) Además, están disponibles hidrogeles a base de sulfadiazina y nitrato de plata eficaces en la colonización de *Pseudomonas aeruginosa*. (45) A pesar de que la eficacia de los apósitos de plata sobre los biofilms maduros depende del tiempo de exposición, el nivel de humedad en el lecho de la herida, la concentración de plata, el número de aplicaciones y la población bacteriana que coloniza la herida, varios estudios apuntan a que la concentración de plata de algunos apósitos es demasiado baja como para tratar eficazmente el biofilm. (28)(25)(45)

Aunque se considera segura para el paciente la administración de plata en las heridas crónicas, el tiempo de aplicación no debe superar los 14 días, por lo que no se recomienda el uso profiláctico a largo plazo de los apósitos. (46)(42) Esta indicación está relacionada con la sospecha de que la aplicación continuada de los apósitos de plata puede dañar a los queratinocitos. (25)

Charne et al. recomiendan en su estudio el uso de la plata como primera elección en aquellas heridas crónicas en las que se desee disminuir rápidamente el tamaño o cuya fase inflamatoria se prolongue. (47)

Yodo

El yodo juega un papel importante por su influencia en el mecanismo inflamatorio. (47) La aplicación de Povidona Yodada, ampliamente empleada para la desinfección de heridas agudas, no se aconseja en las heridas crónicas debido a la citotoxicidad que induce en el huésped. Aunque en su estudio, Junka et al. observaron que este compuesto es capaz de erradicar la formación de biofilm de *S. aureus*. (48) En pacientes sin alteraciones tiroideas su uso durante más de 7 días aumenta el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea. (42)

El mecanismo de acción del yodo se basa en la capacidad de este para formar uniones con los grupos de tiol y sulfidrilo. Estos enlaces causan la desnaturalización de proteínas y enzimas de la célula bacteriana. (40)

Se ha demostrado la eficacia del yodo cadexómero contra biofilms formados por *S. aureus* y SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) en estudios *In vitro*. (28) Libera la suficiente concentración de yodo para alcanzar la supresión del biofilm sin provocar una lesión significativa en las células del huésped. (31)

A pesar de que el yodo cadexómero es más seguro que la povidona yodada en la gestión del biofilm en heridas crónicas, se aconseja su uso a corto plazo. Esto se debe a que existen evidencias que indican que la exposición superior a 24 horas a cualquier producto que contenga yodo demostró causar citotoxicidad en los fibroblastos. Por ello, no se recomienda el uso de este compuesto a largo plazo como recurso profiláctico para la prevención de la formación de biofilm. (31)

Polihexametileno de biguanida (PHMB)

Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, se sospecha que el polihexametileno de biguanida debe su actividad antimicrobiana a su carga y su estructura molecular. Este compuesto, podría causar la pérdida irreversible de la continuidad de la membrana citoplasmática de las bacterias. (42)

La aplicación de la presentación en hidrogel del PHMB aumenta considerablemente la aparición de tejido de granulación, evidenciando una disminución notable de la colonización bacteriana. (45)

Se ha demostrado la eficacia de PHMB en el control de las bacterias resistentes a *S. aureus* resistente a la Meticilina y a *S. aureus* y *P. aeruginosa* que son más susceptibles a antisépticos funcionales a niveles de pH elevados. (42)

Estudios *In Vitro* avalan la eficacia del polihexametileno de biguanida en el control del biofilm en modelos animales, sin causar daños significativos en las células humanas. (42)

Clorhexidina

La clorhexidina es una biguanida empleada en el cuidado de las heridas con el fin de irrigar y limpiar el tejido contaminado. La actividad antibacteriana de este antiséptico depende de la concentración empleada. A bajas concentraciones tiene la capacidad de inhibir las enzimas que conforman las membranas bacterianas, así como causar la fuga de materiales celulares. Sin embargo, a concentraciones elevadas provoca desnaturalización de los componentes del citoplasma celular. (40)

A pesar de que existen diversas bacterias cuyas funciones pueden ser inhibidas mediante el uso de la clorhexidina, se ha demostrado la existencia de resistencia hacia este antiséptico. Es por ello, que existe controversia sobre su eficacia en la erradicación del biofilm en heridas crónicas. (40)

Ácido acético

El vinagre o ácido acético es un agente antiséptico que ha demostrado poseer actividad antimicrobiana frente a múltiples especies bacterianas. (40)

Los estudios han demostrado que este compuesto puede inhibir tanto bacterias Gram negativas como positivas. Esto se debe a que su mecanismo de acción se basa en la prevención de la absorción, por parte de las bacterias, de sustratos fundamentales mediante transporte activo. (40)

No existe demasiada evidencia sobre la eficacia en la eliminación del biofilm formado en el lecho de las heridas. A pesar de esto, el ácido acético demostró ser efectivo en la erradicación del biofilm formado por *S. aureus*. (40)

Peróxido de hidrógeno

El agua oxigenada o peróxido de hidrógeno es un agente antiséptico y desinfectante que presenta mayor efectividad en la erradicación de bacterias Gram positivas que en negativas. (40)

En presencia de material orgánico este compuesto presenta cierto grado de inestabilidad. Su mecanismo de acción antimicrobiano se centra en la formación de radicales libres durante su proceso de oxidación. Estos radicales libres provocan la fractura irreversible de las moléculas de ADN. En la eliminación del biofilm bacteriano, este agente antiséptico ha demostrado su eficacia contra las microcolonias formadas por *Streptococcus mutans* y *S. epidermidis*. Asimismo, también se ha observado que es efectivo cuando se emplea en combinación con otro tipo de agentes antimicrobianos. (40)

Aceites esenciales

El uso de los aceites esenciales en el cuidado de las heridas que presentan biofilm en su lecho es un campo de investigación muy prometedor. Se ha observado que los aceites esenciales presentan una amplia actividad antimicrobiana. (40)

Los terpenos, como son el carvacol, el geraniol y el timol, son los principales principios activos de los aceites esenciales y han demostrado su eficacia antibiofilm (40)

En pruebas realizadas *In vitro* los biofilms constituidos por SARM y *S. aureus* fueron eliminados tras ser expuestos a aceite de árbol del té durante 1 hora. (40)

Antisépticos	Mecanismo de acción
Plata	La unión de los iones de plata los péptidos que constituyen las paredes celulares provocan la muerte bacteriana. Asimismo, los iones pueden unirse a determinadas enzimas bacterianas interrumpiendo su funcionamiento. (28)(42)(43)
Yodo	Unión del yodo con los grupos tiol y sulfidril, provocando la desnaturalización de proteínas y enzimas de la célula bacteriana. (40)
Polihexametileno de biguanida (PHMB)	Se desconoce con exactitud de su mecanismo de acción. Sin embargo, se sospecha que su actividad antimicrobiana se debe a su carga y estructura molecular. (42)
Clorhexidina	Actividad antimicrobiana dependiente de concentración: <ul style="list-style-type: none"> • A bajas concentraciones: inhibición de las enzimas que forman las membranas bacterianas, conduciendo a fugas de materiales celulares. • A concentraciones elevadas: desnaturalización de los componentes del citoplasma celular. (40)
Ácido acético	Previene la absorción de los sustratos fundamentales, para las bacterias, mediante transporte activo. (40)
Peróxido de hidrógeno	Liberación de radicales libres que causan la fractura irreversible de las moléculas de ADN. (40)
Aceites esenciales	Los terpenos son los principios activos de los aceites esenciales y han demostrado su eficacia antibiofilm. (40)

Tabla 2. Principales agentes antisépticos empleados para la gestión del biofilm.

Agentes antibiofilm

El cuidado de las heridas basado en el uso de agentes antibiofilm ha demostrado tener resultados positivos en el proceso de curación de este tipo de lesiones. (26) El mecanismo de acción de la mayor parte de los agentes antibiofilm no está dirigido a interferir en el crecimiento, la replicación o la integridad de las células bacterianas del biofilm. Generalmente, están diseñados para interrumpir la comunicación entre los microorganismos del biofilm, alterar el metabolismo bacteriano o destruir la matriz que protege al biofilm. (28)(49) Esta última estrategia de gestión es fundamental, ya que la presencia y la estructura de la matriz del biofilm supone una barrera impenetrable para muchos compuestos antimicrobianos y su eliminación facilita la efectividad de los tratamientos biocidas. (50)

Lactoferrina

Se trata de una proteína quelante del hierro de origen bovino que tiene la capacidad de impedir la unión de bacterias plactónicas a la superficie del lecho de las heridas, deteniendo el primer paso de la formación del biofilm. (23)

La lactoferrina presenta actividad bacteriostática y bactericida sobre la microbiota del biofilm.

Su acción bacteriostática se caracteriza por su elevada afinidad por el hierro, en concreto por la transferrina, que supone una importante fuente nutritiva para las bacterias que conforman el biofilm. (28)

En cuanto a su acción bactericida, la transferrina posee la capacidad de unirse al componente lipopolisacárido de la membrana celular bacteriana, incrementando la permeabilidad de la misma al desestabilizarla. Este proceso causa la muerte bacteriana. Asimismo, cabe destacar que al actuar almacenando hierro, necesario para catalizar la formación de radicales libres de hidroxilo, estimula la función de las células polimorfonucleares. (28)

La proteína de lactoferrina se mantiene estable incluso cuando el pH se encuentra en niveles muy bajos. Clínicamente, se ha empleado con éxito en la gestión del biofilm presente en heridas crónicas de etiología isquémica. (26)

Galio

La estructura del ion de Galio es muy similar a la del hierro, por lo que es capaz de interactuar con sistemas biológicos que dependen de este ion. (26)

El mecanismo de acción de este ion es semejante a la actividad bacteriostática de la lactoferrina, ya que produce la inhibición de los procesos metabólicos bacterianos dependientes de hierro como la respiración celular. (23)

El nitrato de galio ha demostrado clínicamente su capacidad para interferir en el desarrollo de la unión entre microorganismos bacterianos. (26)

EDTA

El ácido etilenodiaminotetracético, también conocido por las siglas EDTA, es considerado un agente antibiofilm esencial para la prevención y gestión de la formación de biofilm. El EDTA puede desestabilizar la pared bacteriana mediante el secuestro de los iones de calcio, magnesio, zinc y hierro.(51)

El EDTA tiene efectos antimicrobianos observados sobre bacterias Gram negativas y positivas, levaduras y hongos. A pesar de presentar actividad biocida por interferir en los procesos biológicos dependientes de los iones citados anteriormente, su principal mecanismo de acción es su capacidad para disminuir las concentraciones de cationes lo que lleva a un incremento de la solubilidad de la sustancia polimérica externa (EPS) que envuelve y protege a las bacterias, haciendo que estas sean más susceptibles al ataque de otros antimicrobianos.(51) (25)(28)

Su eficacia en la prevención y la disminución de biofilm en el lecho de la herida es dependiente de la dosis. Se ha observado que a bajas concentraciones produce la inhibición de la adhesión entre bacterias por lo que previene la formación del biofilm. Asimismo, el EDTA ha demostrado aumentar la acción terapéutica de diversos antimicrobianos gracias a la interrupción de la integridad de la estructura que envuelve al biofilm. El EDTA es capaz de inhibir la formación de biofilm hasta 72 horas después de su aplicación. (51)

Dispersin B

Dispersin B, N-acetilglucosaminodasa, es una enzima bacteriana sintetizada por el microorganismo periodontal *Actinobacillus Aggregatibacter*. Este compuesto ha sido ampliamente estudiado en el ámbito de la odontología para la inhibición de biofilm dental.

Sin embargo, se ha observado que puede jugar un papel importante en la gestión del biofilm bacteriano presente en el lecho de las úlceras. (52)(25)

Este compuesto promueve la destrucción de la sustancia polimérica externa (EPS) de diversos tipos de biofilm, como los constituidos por *S. aureus*, *S. epidermidis*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*. De este modo permite degradar la estructura que favorece la unión entre diferentes bacterias que colonizan una herida. Esto se debe a la capacidad que posee esta enzima para degradar los enlaces glicósidos que conforman la estructura polimérica externa. (52)

Cabe destacar que el mecanismo de acción de esta enzima no es ocasionar la muerte de las bacterias que colonizan el lecho de la herida, sino más bien destruir la estructura del biofilm y hacer más susceptibles a los microorganismos bacterianos a diversos agentes antimicrobianos. (25)(28)

Purushottam V. et al. indican en su estudio que el uso de Dispersin B junto con un antimicrobiano ha demostrado que las bacterias son más susceptibles a la acción bactericida del agente antimicrobiano tanto a través de la interrupción de la formación del biofilm como mediante la supresión de biofilm ya formado. (52)

Xilitol

El xilitol, al igual que el Dispersin B, ha sido ampliamente investigado y aplicado en el campo de la odontología, ya que se ha observado que impide la adhesión a la superficie dental de *S. cariogenic*. (28)

La actividad antibiofilm de este agente se debe a la inhibición de la formación de glicocálices. No obstante, se desconocen los medios a través de los cuales consigue impedir este tipo de uniones.(28) (23)Se ha demostrado, recientemente, su eficacia *In vitro* contra el biofilm formado por *Pseudomona aeruginosa* en heridas crónicas. (25)

Dowd et al. indicó en su estudio que el xilitol reduce la recolonización bacteriana e inhibe la transferencia de bacterias. (53)

En combinación con la lactoferrina, se ha demostrado su eficacia contra la formación y eliminación del biofilm constituido por *P. aeruginosa*. Asimismo, la combinación de lactoferrina, xilitol y plata posee potentes propiedades antimicrobianas contra los biofilms maduros asociados a SARM y *P.aeruginosa*.(54)

Miel

La miel se ha utilizado durante miles de años en el tratamiento de las heridas, por lo que ha sido ampliamente investigada en este campo. Se ha observado que posee actividad bactericida contra diferentes especies de bacterianas, entre ellas diversas cepas resistentes a los antibióticos. (25)(28)(55)

No obstante, es importante incidir en que la miel no debe ser considerada como un antibiótico sino como un conjunto complejo de sustancias que posee efectos biocidas. En cuanto a las propiedades biocinéticas de la miel, se ha observado que los efectos antibacterianos dependen de la concentración y el tiempo de exposición a esta sustancia.(55)

Merckoll et al. compararon en su estudio la eficacia bactericida de la miel alimentaria con la miel de laboratorio. Los resultados de este estudio indicaron que ambos tipos de miel poseían propiedades biocidas, siendo la miel de laboratorio ligeramente más eficaz en la eliminación del biofilm. Esta sustancia presentó la capacidad de difundirse en el interior de la estructura de biofilms formados por SARM y Klebsiella Blee.(55)

El principal mecanismo de acción de la miel es su potencial osmótico y sus propiedades fitoquímicas, mediante las cuales modula la actividad monocítica de las células. Sin embargo, es necesaria mayor investigación con el objetivo de esclarecer cómo se desarrolla la actividad bactericida. (23)

Bacteriófagos

La terapia con bacteriófagos ha sido empleada desde la primera mitad del siglo XX. Se trata de la inoculación de virus que infectan y destruyen determinadas bacterias, mediante la duplicación de virus y la activación del ciclo lítico.(56)

En el tratamiento del biofilm mediante bacteriófagos han sido identificadas dos estrategias principales: la prevención mediante la interrupción del inicio del desarrollo del biofilm y la eliminación del biofilm ya existente. (57)

Habitualmente, los bacteriófagos se emplean para la gestión de cepas de Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus resistentes a los antibióticos convencionales.(57) La terapia con bacteriófagos se caracteriza por su alta eficacia y especificidad contra las bacterias destinatarias. Además, a diferencia de los antibióticos sistémicos o tópicos, los bacteriófagos no eliminan la microbiota natural del organismo del huésped. Tampoco

afectan a células humanas, por lo que el uso de esta terapia es considerado como seguro en humanos. (56)

A pesar de lo expuesto anteriormente, el biofilm bacteriano en heridas crónicas puede mostrar resistencia a la infección por bacteriófagos ya que las interacciones entre bacteriófagos y el biofilm son significativamente diversas y complejas. En ocasiones, la matriz que configura la estructura del biofilm supone una barrera impenetrable para que algunos bacteriófagos alcancen la superficie de las bacterias objetivo. (57)

Factores como la composición y estructura de la sustancia polimérica externa que rodea al biofilm, la temperatura, la composición del medio, el estado metabólico latente de las células bacterianas, la presencia de múltiples especies bacterianas o el déficit de nutrientes en el entorno, pueden limitar la eficacia de la infección del biofilm mediante bacteriófagos. (57)

No obstante, existen bacteriófagos que liberan cantidades suficientes de polimerasas que pueden perturbar la estabilidad de la sustancia polimérica externa del biofilm y tener acceso a las bacterias. (57)

Inhibidores de la detección de quórum

La detección de quórum permite la comunicación bacteriana intra e interespecies y facilita el desarrollo de la sincronía genética entre las bacterias del biofilm. Es decir, la detección de quórum permite la creación de una expresión genética coordinada dependiente de la densidad de la comunidad bacteriana que convive en el biofilm. (25)(58)

Parece ser que este mecanismo juega un papel importante en la formación de biofilms en heridas crónicas por lo que su inhibición se ha convertido en una potencial estrategia para la gestión del biofilm bacteriano. (49) Se han diseñado unos ligandos sintéticos cuyo objetivo es actuar de forma agonista o antagonista en las redes bacterianas de percepción del quórum. En bacterias Gram negativas se han detectado moléculas que facilitan la señalización de este tipo de comunicación bacteriana como son Lactona Acylhoserin o los autoinductores II y III. Se ha observado que la aplicación de Furanona halogenada como recurso para la inhibición de la detección de quórum, puede producir daños en las células del huésped. (25)(58)

A pesar de que los inhibidores de la detección de quórum pueden reportar resultados positivos en la eliminación del biofilm establecido en las heridas crónicas, es necesaria la realización de más estudios que demuestren la seguridad y eficacia de su aplicación *In vivo*. (25)

Productos antibiofilm	Mecanismo de acción
Lactoferrina	Acción bacteriostática: secuestro de hierro Acción bactericida: aumento de la permeabilidad de la pared bacteriana. (28)
Galio	Interrupción de los procesos metabólicos bacterianos dependientes de hierro. (26) (23)
EDTA	Desestabiliza la pared bacteriana mediante el secuestro de los iones de calcio, magnesio, zinc y hierro. (50)
Dispersin B	Destrucción de la sustancia polimérica externa (EPS) del biofilm. (25) (28) (51)
Xilitol	Inhibe la formación de glicocálices. (23) (28) (52)
Miel	Acción bactericida gracias a su poder osmótico. (54)
Bacteriófagos	Infección vírica de las bacterias que forman el biofilm, provocando la muerte de las mismas. (55) (56)
Inhibidores de la detección de quórum	Inhibición de la comunicación inter/intraespecies bacterianas del biofilm. (48) (57)

Tabla 3. Principales agentes antibiofilm.

Otras estrategias para la gestión del biofilm bacteriano en heridas crónicas

Terapia con oxígeno hiperbárico (TOH)

El oxígeno hiperbárico resulta letal para las bacterias anaerobias que colonizan las zonas más profundas del lecho de una herida con biofilm. Asimismo, se ha demostrado que la aplicación de esta terapia puede provocar un retraso en el crecimiento de microorganismos bacterianos cuando se aplican presiones superiores a 1.3 atmósferas. (59)

No obstante, la presencia de la sustancia polimérica externa (EPS) reduce la capacidad del oxígeno para difundirse en el interior del biofilm. A pesar de esto, existe la sospecha de que el TOH puede causar, por el aumento de la oxigenación, la dispersión de bacterias que se vuelven más susceptibles. Asimismo, se especula que la hiperoxigenación ocasiona un incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) que desestabilizan temporalmente al biofilm. (59)

Se ha observado que un aumento de la concentración de oxígeno puede estimular la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis, así como mejorar la función inmunitaria del huésped al aumentar la oxigenación de las células humanas. (34)

La terapia con oxígeno hiperbárico puede considerarse como coadyuvante en el tratamiento de las heridas que presenten biofilm en su lecho. (59)

Terapia de presión negativa

La presencia excesiva de exudado en el lecho de la herida puede facilitar la colonización bacteriana y por tanto la formación de un biofilm bacteriano. (60)

La terapia de presión negativa facilita la eliminación del exudado de la herida, manteniendo un nivel de humedad adecuado en su lecho. De este modo, se disminuye la cantidad de microorganismos bacterianos, se reduce la inflamación y se estimula el flujo sanguíneo. Se recomienda la TPN combinada con irrigación o instilación para alcanzar una eliminación más efectiva de la carga bacteriana. Puede ser empleada como un recurso eficaz en la prevención de la formación de biofilm. (60)

La TPN ha demostrado disminuir la necesidad de desbridamiento frecuentes a largo plazo. También, reduce las tasas de infección en heridas crónicas. (34)

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica se basa en la aplicación de una sustancia fotosensible que es captada por células bacterianas. Posteriormente, se irradia la zona con una longitud de onda adecuada que es absorbida por el compuesto fotosensible. Esto desencadena la aparición de reacciones fotodinámicas de tipo I y II. Estas reacciones se caracterizan por la liberación de radicales libres de oxígeno (ROS) que causa la oxidación de los productos que forman la pared celular de las bacterias. Determinados agentes fotodinámicos han demostrado su capacidad para provocar la destrucción de las membranas lipídicas y ácidos nucleicos produciendo la disminución de los niveles de ATP y enzimas en el interior de las células bacterianas, conduciendo a su muerte.(61)

Cabe destacar, que la evidencia científica apunta a que los biofilms jóvenes son más susceptibles a la acción de esta terapia que los maduros. (61)

Existen múltiples y muy diversas estrategias que permiten la gestión del biofilm bacteriano en el lecho de las heridas crónicas. Con la finalidad de ofrecer una guía para

el uso de estas en la práctica clínica ha sido propuesta una adaptación del algoritmo desarrollado por Percival et al. representado en la figura 6.(33)

En la práctica clínica aplicada a la curación de las heridas crónicas se requiere asumir que no existe un único procedimiento o producto sanitario que permita erradicar el biofilm bacteriano en las heridas crónicas. Así pues, la evidencia científica avala el planteamiento de un cuidado del lecho de la herida basado en la combinación de estrategias antibiofilm que permitan a las heridas crónicas abandonar la fase inflamatoria y avanzar hacia la curación.

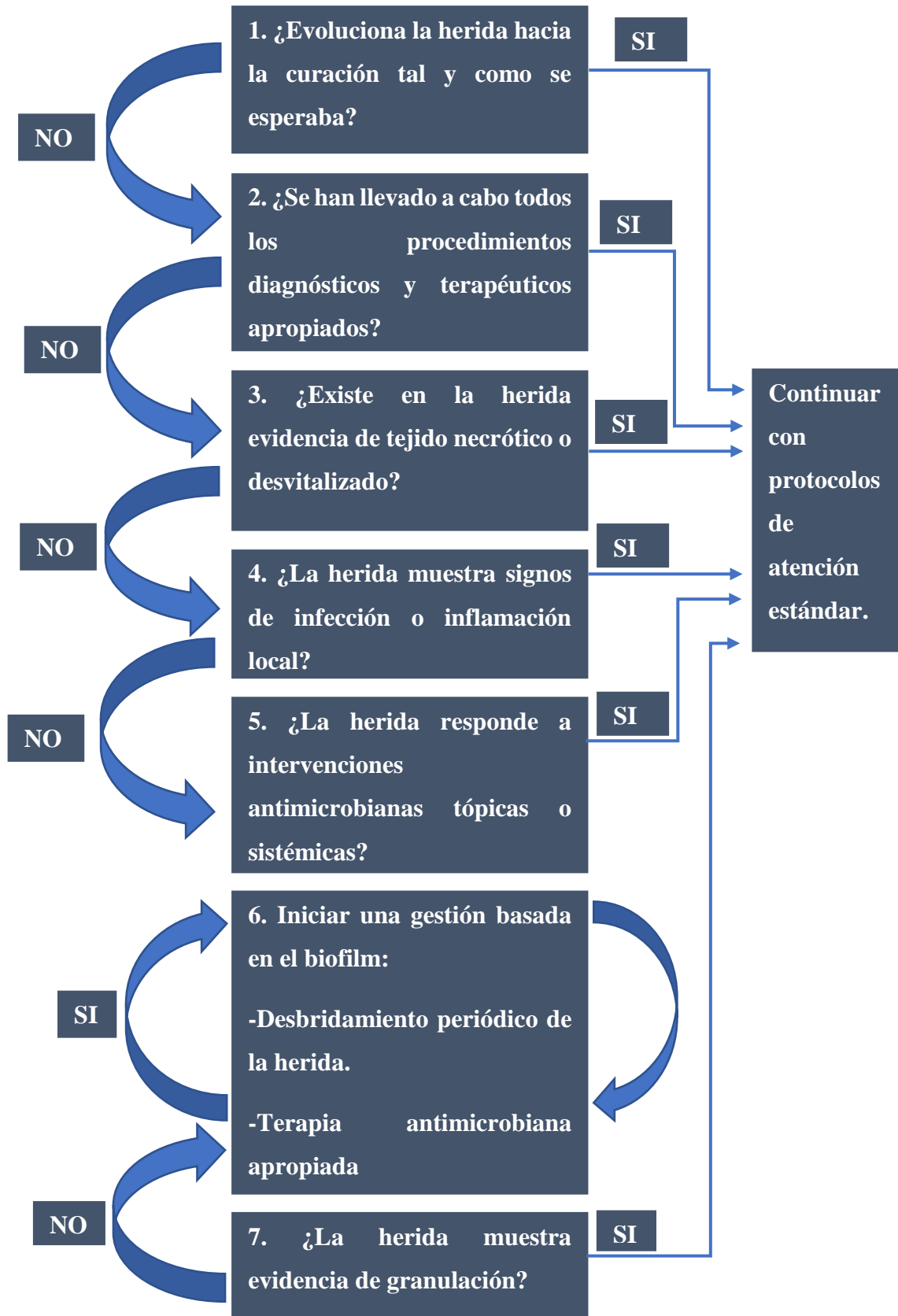


Fig.6. Adaptación del algoritmo de la detección y tratamiento potencial del biofilm. (33)

V. CONCLUSION

Actualmente, el número de heridas crónicas aumenta exponencialmente a nivel mundial debido al envejecimiento de la población y la creciente aparición de enfermedades crónicas. Asimismo, la presencia de factores que retrasan o impiden el proceso de curación, como es la presencia de biofilm, imposibilita la elección de un único medio de tratamiento para alcanzar el éxito en la curación de úlceras.

Existe un porcentaje elevado de heridas crónicas que presentan biofilm en su lecho, favoreciendo la perpetuación de la fase inflamatoria y prolongando, de este modo, el proceso de curación de la lesión.

El nuevo paradigma en el cuidado de las heridas plantea la necesidad de preparar su lecho para alcanzar la cicatrización de la lesión. No obstante, los profesionales de enfermería deben asumir que el biofilm supone un obstáculo importante en el proceso de curación y que no existe un único producto sanitario que impida su formación y permita su completa eliminación. Es esencial comprender que existen diversas estrategias cuyo uso en combinación permite prevenir la formación del biofilm o, en caso de que este ya estuviera establecido en el lecho de la herida, la erradicación.

Sin embargo, cabe destacar que es necesario que se genere mayor evidencia científica mediante ensayos clínicos aleatorizados. La mayor parte de la literatura disponible sobre este campo son revisiones sistemáticas, muchas de ellas basadas en los resultados obtenidos a través de estudios *In vitro* en biofilms creados artificialmente en modelos de laboratorio o animales. Se requieren más estudios realizados *In vivo* con el fin de obtener mayor evidencia científica que garantice la seguridad y la eficacia de los diversos agentes que podrían prevenir o eliminar el biofilm bacteriano del lecho de las heridas crónicas.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human Skin Wounds: A Major Snoballing Threat to Public Health and Economy. *Wound Repair Regen* 2009. 2010;17(6):763–71.
2. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J*. 2016;13:5–15.
3. González-Consuegra RV, Verdú J. Quality of life related with chronic wounds. *Gerokomos*. 2010;21(3):131–9.
4. Pancorbo-hidalgo PL. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013 : 2014;25(4):162–70.
5. Herrera J, Curto P, Soriano J, Canalda E. El dolor en las heridas crónicas de las extremidades inferiores. *AgInf*. 2014;18(1):175–7.
6. Aronovitch SA. Wound bed preparation. *Consultant*. 2012;52(6):459–60.
7. Klein S, Schreml S, Dolderer J, Gehmert S, Niederbichler A, Landthaler M, et al. Evidenzbasierte topische Therapie chronischer Wunden nach dem T.I.M.E.-Prinzip. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2013;11(9):819–30.
8. Barrett S. Wound-bed preparation: a vital step in the healing process. *Br J Nurs* . 2017;26(12):S24–31.
9. Ousey K, McIntosh C. Understanding wound bed preparation and wound debridement. *Wound care*. 2010;(March):22–8.
10. Moffatt C, Flanagan M, Shuttleworth A. POSITION Wound bed preparation in practice CONSULTANT EDITOR. *Eur Wound Manag Association*. 2004;
11. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J*. 2016;13:8–14.
12. Panuncialman J, Falanga V. The Science of Wound Bed Preparation. *Surg Clin North Am*. 2009;89(3):611–26.
13. Dowsett C. Using the TIME framework in wound bed preparation. *Br J Community Nurs*. 2008;13(June):S15–S16, S18, S20 passim.
14. Ceo SLP, Group HP. Role of slough and biofilm in delaying healing in chronic

- wounds. 2015;
15. Leaper D, Assadian O, Edmiston CE. Approach to chronic wound infections. *Br J Dermatol.* 2015;173(2):351–8.
 16. Omar A, Wright J, Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial Biofilms and Chronic Wounds. *Microorganisms.* 2017;5(1):9.
 17. Zhao G, Usui ML, Lippman SI, James GA, Stewart PS, Fleckman P, et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Adv Wound Care.* 2013;2(7):389–99.
 18. Cooper RA, Bjarnsholt T, Alhede M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge. *J Wound Care.* 2014;23(11):570–82.
 19. Welch V, Petticrew M, Tugwell P, Moher D, Neill JO, Waters E, et al. Extensión PRISMA-Equidad 2012 : guías para la escritura y la publicación de revisiones sistemáticas enfocadas en la equidad en salud *. *Rev Panam Salud Pública.* 2013;34(4):60–8.
 20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7).
 21. Caballero JB. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. *Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. CASPe.* 2005;1–4.
 22. Bohova J, Majtan J, Majtan V, Takac P. Selective antibiofilm effects of *Lucilia sericata* larvae secretions/excretions against wound pathogens. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2014;2014.
 23. Sl P, Kf C. Biofilms : possible strategies for. 2009;23(32).
 24. Malone M, Swanson T. Biofilm-based wound care: the importance of debridement in biofilm treatment strategies. *Br J Community Nurs.* 2017;22(Sup6):S20–5.
 25. Ammons M. Anti-Biofilm Strategies and the Need for Innovations in Wound Care. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2010;5(1):10–7.
 26. Percival SL, Hill KE, Williams DW, Hooper SJ, Thomas DW, Costerton JW. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair Regen.* 2012;20(5):647–57.

27. Baron Burgos MM, Benítez Ramírez MM, Caparrós Cervantes A, Escarvejal López ME, Martín Espinosa MT, Moh Al-Lal Y, et al. Guía para la prevención y manejo de las UPP y heridas crónicas. Guía para la Prevención y Manejo de las UPP y Heridas Crónicas. 2015. 28-29 p.
28. Rhoads DD, Wolcott RD, Percival SL. Biofilms in wounds: management strategies. *J Wound Care*. 2008;17(11):502–8.
29. Cowan T. Biofilms and their management: from concept to clinical reality. *J Wound Care*. 2011;20(5):220–6.
30. Hurlow J. Understanding biofilm: what a community nurse should know. *Br J Community Nurs*. 2016;21(Sup9):S26–33.
31. Snyder RJ, Kim P, Bohn G, Lavery L, Hanft J, Schultz G, et al. Wound Biofilm: current perspectives and strategies on Biofilm disruption and treatment. 2017;(June).
32. Rajpaul K. Biofilm in wound care. *Br J Community Nurs*. 2015;20(Sup3):S6–11.
33. Percival SL, Vuotto C, Donelli G, Lipsky BA. Biofilms and Wounds: An Identification Algorithm and Potential Treatment Options. *Adv Wound Care*. 2015;4(7):389–97.
34. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. 2017;34(3):599–610.
35. Wolcott RD, Rhoads DD. A study of biofilm-based wound management in subjects with critical limb ischaemia. *J Wound Care*. 2008;17(4):145–55.
36. Bianchi T, Wolcott RD, Peghetti A, Leaper D, Cutting K, Polignano R, et al. Recommendations for the management of biofilm: a consensus document. *J Wound Care*. 2016;25(6):305–17.
37. Schwartz JA, Goss SG, Facchin F, Avdagic E, Lantis JC. Surgical debridement alone does not adequately reduce planktonic bioburden in chronic lower extremity wounds. *J Wound Care*. 2014;23(9):S4, S6, S8 passim.
38. Bertesteanu S, Triaridis S, Stankovic M, Lazar V, Chifiriuc MC, Vlad M, et al. Polymicrobial wound infections: Pathophysiology and current therapeutic

- approaches. *Int J Pharm.* 2014;463(2):119–26.
39. Schultz GS, Woo K, Weir D, Yang Q. Effectiveness of a monofilament wound debridement pad at removing biofilm and slough: 2018;27(2).
 40. Percival S, Cutting K. *Microbiology of wounds.* 2010.
 41. Percival SL, Mayer D, Malone M, Swanson T, Gibson D, Schultz G. Surfactants and their role in wound cleansing and biofilm management. *J Wound Care.* 2017;26(11):680–90.
 42. Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, et al. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(1):28–58.
 43. Vermeulen H, Van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1).
 44. Sibbald RG, Contreras-Ruiz J, Coutts P, Fierheller M, Rothman A, Woo K. Bacteriology, inflammation, and healing: a study of nanocrystalline silver dressings in chronic venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care.* 2007;20(10):549–58.
 45. Finnegan S, Percival SL. Clinical and Antibiofilm Efficacy of Antimicrobial Hydrogels. *Adv Wound Care.* 2015;4(7):398–406.
 46. Metcalf DG, Parsons D, Bowler PG. Clinical safety and effectiveness evaluation of a new antimicrobial wound dressing designed to manage exudate, infection and biofilm. *Int Wound J.* 2017;14(1):203–13.
 47. Miller CN, Newall N, Kapp SE, Lewin G, Karimi L, Carville K, et al. A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 2010;18(4):359–67.
 48. Junka A, Bartoszewicz M, Smutnicka D, Secewicz A, Szymczyk P. Efficacy of antiseptics containing povidone-iodine, octenidine dihydrochloride and ethacridine lactate against biofilm formed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* measured with the novel biofilm-oriented antiseptics test. *Int Wound J.* 2014;11(6):730–4.
 49. Clinton A, Carter T. *Chronic Wound Biofilms: Pathogenesis and Potential*

- Therapies. *Lab Med.* 2015;46(4):277–84.
50. Wolcott R. Disrupting the biofilm matrix improves wound healing outcomes. *J Wound Care.* 2015;24(8):366–71.
 51. Finnegan S, Percival SL. EDTA: An Antimicrobial and Antibiofilm Agent for Use in Wound Care. *Adv Wound Care.* 2015;4(7):415–21.
 52. Gawande P V., Clinton AP, LoVetri K, Yakandawala N, Rumbaugh KP, Madhyastha S. Antibiofilm Efficacy of DispersinB[®] Wound Spray Used in Combination with a Silver Wound Dressing. *Microbiol Insights.* 2014;7:MBI.S13914.
 53. Dowd SE, Sun Y, Smith E, Kennedy JP, Jones CE, Wolcott R. Effects of biofilm treatments on the multi-species Lubbock chronic wound biofilm model. *J Wound Care.* 2009;18(12):508, 510–2.
 54. Ammons MCB, Ward LS, James GA. Anti-biofilm efficacy of a lactoferrin/xylitol wound hydrogel used in combination with silver wound dressings. *Int Wound J.* 2011;8(3):268–73.
 55. Merckoll P, Jonassen TØ, Vad ME, Jeansson SL, Melby KK. Bacteria, biofilm and honey: A study of the effects of honey on “planktonic” and biofilm-embedded chronic wound bacteria. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(5):341–7.
 56. Rhoads DD, Wolcott RD, Kuskowski MA, Wolcott BM, Ward LS, Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *J Wound Care.* 2009;18(6):237–43.
 57. Parasion S, Kwiatek M, Gryko R, Mizak L, Malm A. Bacteriophages as an alternative strategy for fighting biofilm development. *Polish J Microbiol.* 2014;63(2):137–45.
 58. Brackman G, Coenye T. Quorum Sensing Inhibitors as Anti-Biofilm Agents. *Curr Pharm Des.* 2014;21(1):5–11.
 59. Sanford NE, Wilkinson JE, Nguyen H, Diaz G, Wolcott R. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in bacterial biofilm eradication. *J Wound Care.* 2018;27(Sup1):S20–8.

60. Bradley BH, Cunningham M. Biofilms in Chronic Wounds and the Potential Role of Negative Pressure Wound Therapy. *J Wound, Ostomy Cont Nurs.* 2013;40(2):143–9.
61. Percival SL, Suleman L, Francolini I, Donelli G. The effectiveness of photodynamic therapy on planktonic cells and biofilms and its role in wound healing. *Future Microbiol.* 2014;9(9):1083–94.