

Heridas Crónicas

Biofilm y la

Importancia del

Desbridamiento



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Heridas Crónicas

Biofilm y la Importancia del Desbridamiento

El desbridamiento regular de las heridas crónicas. Importancia del <i>biofilm</i>	2
La colagenasa en la cicatrización de las heridas	2
Las heridas crónicas	3
En <i>biofilm</i> compromete el proceso de cicatrización de las heridas	3
Las tres fases de formación del <i>biofilm</i>	4
El <i>biofilm</i> retrasa la cicatrización de las heridas	4
Combinación desbridamiento-antibiótico para la erradicación del <i>biofilm</i>	6
Prevención de la infección de las heridas con cloranfenicol tópico ...	6
Bibliografía	8

El desbridamiento regular de las heridas crónicas. Importancia del *biofilm*

Las heridas crónicas serían aquellas que no epitelizan en el tiempo esperado, por lo que presentan una escasa tendencia a la cicatrización. La úlcera crónica no está claramente definida en la literatura. Leaper y Durani (2008) la consideran como cualquier herida que no ha presentado una reducción en extensión del 20% al 40% tras dos o cuatro semanas de tratamiento. Actualmente, existe consenso para considerar que una úlcera es crónica si no alcanza una curación completa en seis semanas o no se obtiene respuesta adecuada a un cambio de tratamiento.

Las condiciones del lecho de la herida son fundamentales en el proceso de cicatrización, de allí la necesidad de que las “heridas estén sanas”, aunque el concepto parezca contradictorio.¹

De hecho, solo las heridas con lecho vital evolucionan hacia la regeneración de la dermis y la epitelización. Para la generación de heridas sanas, el estrés fisiológico, la inflamación, el exudado, el *biofilm* y el tejido necrótico deben reducirse o eliminarse de modo de asegurar el correcto funcionamiento de los mecanismos fisiológicos que participan en la regeneración del tejido.^{1,2}

El desbridamiento cumple un papel esencial y beneficioso en este sentido, ya que facilita la remoción de tejido desvitalizado y de células senescentes, así como el equilibrio de la carga bacteriana, logrando una mejoría en la microcirculación y normalización de las reacciones bioquímicas necesarias para la cicatrización de las heridas.¹

El desbridamiento mecánico, la terapia de desbridamiento con larvas (no disponible en nuestro país), el desbridamiento autolítico y el desbridamiento enzimático (por ejemplo, con colagenasa y cloranfenicol) son algunas de las formas mediante las cuales se puede lograr el desbridamiento apropiado de las lesiones.¹

El desbridamiento enzimático con colagenasa es un método selectivo, pasible de ser utilizado con otros procedimientos, y que puede realizar el paciente. Los efectos adversos asociados con la colagenasa son poco frecuentes y consisten en ardor en el momento de la aplicación, irritación de la piel perilesional y, en ocasiones, dermatitis de contacto en algunos casos cuando se aplica en forma repetida sobre la piel sana.³

La colagenasa induce otros efectos favorables; de hecho, la degradación del colágeno desnaturalizado podría mejorar el reclutamiento de las células que participan en la cicatrización, como los macrófagos, los fibroblastos y los queratinocitos (epitelización).

En el proceso de cicatrización, la colagenasa favorece la migración y la proliferación de los monocitos, estimula la capacidad angiogénica de las células endoteliales e induce indirectamente la síntesis de factores de crecimiento.

La enzima colagenasa participa normalmente en el proceso de reparación de la dermis. La aplicación externa de colagenasa contribuye en el proceso de desbridamiento de las heridas. Asimismo, la colagenasa colabora en la etapa de granulación y reepitelización.^{3,6}

La colagenasa en la cicatrización de las heridas

La colagenasa bacteriana se obtiene del cultivo de *Clostridium histolyticum* y se utiliza como terapia adyuvante de las metaloproteinasas (MMP) intrínsecas. En heridas crónicas el

La colagenasa se utiliza para el tratamiento de las heridas agudas y crónicas en todas las fases de la cicatrización.



Figura 1 Esquema TIME. La *European Wound Management Association* propone que el acrónimo TIME se utilice como un esquema dinámico que consta de estos cuatro componentes (*tissue, infection, moisture, edge*) traducidos al español. Fuente: Adaptado de *The International Wound Bed Preparation Advisory Board*, 2001.

desbridamiento enzimático colabora en la preparación del lecho de la herida (esquema **TIME**), como un método de tratamiento de las heridas que consiste, primero, en el control del tejido no viable y, segundo, en la transformación de una herida difícil de cerrar en una herida dirigida evitando o tratando la infección (Figura 1).

La colagenasa participa en la migración de distintos grupos celulares, en la fase de proliferación de las células endoteliales, con lo cual se favorece el tejido de granulación, de los fibroblastos para generar una nueva matriz de colágeno, de queratinocitos para cerrar la herida y en el reclutamiento local de diversos tipos de células, como monocitos y polimorfonucleares, que atraviesan la matriz acudiendo al área afectada.

Las heridas crónicas

Las heridas crónicas se caracterizan por la inflamación sostenida, mediada por citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina (IL) 1, el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma y otras. El desequilibrio en la expresión aumentada de MMP de la matriz extracelular (MEC), especialmente la MMP-2, la MMP-8 y la MMP-9, en parte por el reclutamiento de neutrófilos, también ha sido observado. Estas heridas se consideran “estancadas” en la fase inflamatoria de la cicatrización, en la que pueden permanecer durante meses, e incluso años, por medio de un ciclo vicioso.

Normalmente las MMP cumplen funciones esenciales, beneficiosas y fundamentales en la cicatrización normal de las heridas (Tabla 1).

Tabla 1. Las metaloproteinasas (MMP) en la cicatrización normal de las heridas.

Función de las MMP	Fase principal de la cicatrización
<ul style="list-style-type: none"> • Eliminación de la MEC dañada y de las bacterias 	Inflamación
<ul style="list-style-type: none"> • Permeabilidad de la membrana basal de los capilares para la angiogénesis • Migración de las células epidérmicas 	Proliferación
<ul style="list-style-type: none"> • Remodelación de la MEC de la cicatriz 	Remodelación

MEC, matriz extracelular.

Acción de la colagenasa

- Favorece la adhesión, la migración y la proliferación de los distintos grupos celulares.
- Estimula la capacidad angiogénica de las células endoteliales.
- Incrementa la producción de factores de crecimiento.

Las heridas que no cicatrizan requieren de un abordaje multidisciplinario integrado para “interrumpir” ese círculo vicioso.⁷

Las MMP, y entre ellas fundamentalmente la colagenasa, cumplen funciones esenciales en el desbridamiento de la MEC dañada o desvitalizada eliminándola, pero también participa en la angiogénesis, la epitelización y la remodelación de la cicatriz. Sin embargo, los niveles aumentados y sostenidos de algunas MMP, como la MMP-9, se correlacionan con menor velocidad de cierre de la herida.

Los tratamientos que regulan la actividad de las MMP estimulan la cicatrización de las heridas en las cuales se interrumpe la cicatrización.⁷

El *biofilm* compromete el proceso de cicatrización de las heridas

El *biofilm* es la agrupación de un tipo o más de microorganismos (generalmente bacterias) que quedan envueltos en una estructura polimérica creando una barrera por medio de la cual los microorganismos se protegen de las amenazas externas. Actualmente se asocian muchas heridas crónicas con la presencia de *biofilm*.

Si bien su diagnóstico de certeza es complejo, se ha visto que más del 80% de las heridas crónicas tiene *biofilm*; por el contrario, las heridas que evolucionan favorablemente hacia la cicatrización no tienen bacterias en el fenotipo del *biofilm*.²

Numerosos instrumentos inertes, como catéteres urinarios, tubos endotraqueales, implantes ortopédicos y mamarios, lentes de contacto, dispositivos intrauterinos, suturas y otros son particularmente aptos para la formación de *biofilm*. Su presencia en las heridas puede comprometer la cicatrización y transformarlas en crónicas. De hecho, es probable que la mayoría de las heridas crónicas presenten *biofilm* en una parte del lecho de la herida, como mínimo.² No obstante, las pruebas estándares de microbiología clínica, aunque muy útiles para el cultivo de bacterias planctónicas, no son útiles para detectar la presencia de *biofilm*.²

Las tres fases de formación del *biofilm*

La primera fase consiste en la adhesión reversible de los microorganismos, habitualmente libres y en estado de plancton, a las superficies. En la medida en que las bacterias se multiplican, los patrones de expresión genética cambian y se generan fenotipos con mayor supervivencia.

Simultáneamente con este proceso, la adhesión de las bacterias a las superficies se torna irreversible (segunda fase). En la última fase, las bacterias forman una matriz adyacente denominada sustancia polimérica extracelular (SPE; Figura 2); a partir de este momento, las pequeñas colonias bacterianas inician la formación de *biofilm*. Diversas proteínas y enzimas facilitan la adhesión firme del *biofilm* al lecho de la herida.²



Figura 2. Representación esquemática de la formación del *biofilm* polimicrobiano.⁸

El *biofilm* retrasa la cicatrización de las heridas

El *biofilm* estimula una respuesta inflamatoria crónica, con gran cantidad de neutrófilos y macrófagos que lo rodean (Figura 3). Estas células inflamatorias amplifican la respuesta inflamatoria. Diversos factores del huésped, como la hipoxia tisular (isquemia y necrosis), el mal estado nutricional y ciertas enfermedades aumentan el riesgo de cronicidad de las heridas y la formación de *biofilm*.²

El tratamiento de las heridas con *biofilm* representa un verdadero desafío clínico, ya que este es resistente a los antibióticos (50 a 1500 veces); por ejemplo, se encontró que 1 µg/ml de sulfadiazina de plata no tiene efecto sobre el *biofilm*.⁸ Además, es muy resistente a los antisépticos (como el peróxido de hidrógeno, los ácidos y el hipoclorito de sodio), no permite que el sistema inmunitario (glóbulos blancos, anticuerpos y complemento) del huésped actúe, y no responde al tratamiento antibacteriano.¹

En este escenario, la eliminación física y el bloqueo de la formación de nuevo *biofilm* constituyen partes esenciales del tratamiento; el desbridamiento es la modalidad más eficaz para lograr estos objetivos. El desbridamiento frecuente y eficiente reduce el riesgo de sufrir la formación de *biofilm* en una herida.

El método más apropiado para confirmar la presencia de *biofilm* es la microscopía especializada, como la microscopía confocal de barrido láser.²

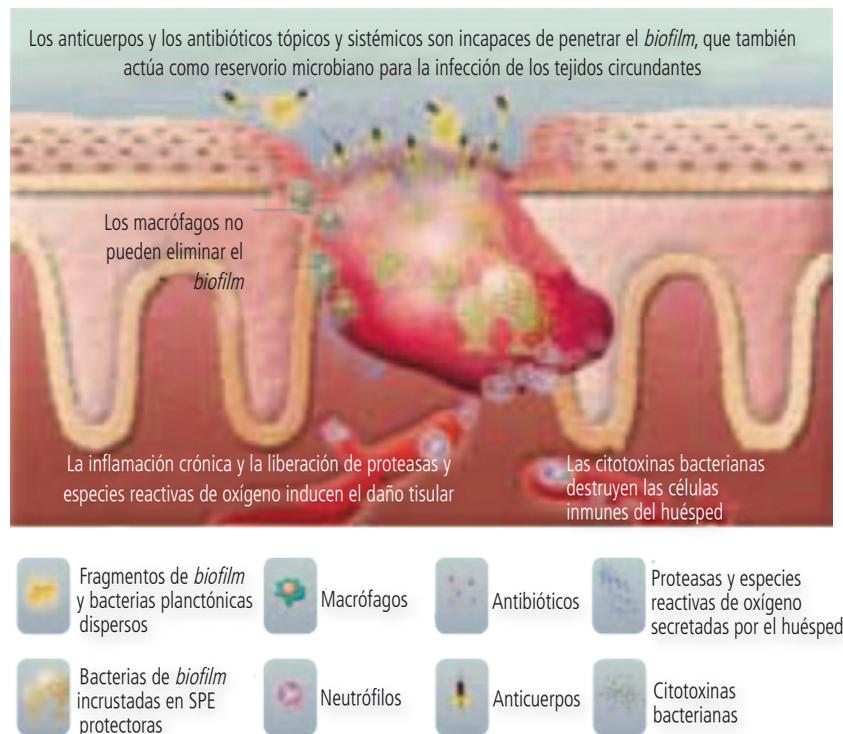


Figura 3. Retraso en la cicatrización de las heridas: factores del huésped y factores microbianos. SPE, sustancia polimérica extracelular.

Se sabe que los fenotipos de *biofilm* son más susceptibles a los antibióticos y biocidas en las primeras 24 a 72 horas, como consecuencia del gasto de energía y nutrientes en la fase de crecimiento y de la inmadurez de la matriz de la SPE protectora.¹

El desbridamiento, es decir los mecanismos fisiológicos o externos destinados a eliminar el tejido necrótico, el exudado, las colecciones serosas o purulentas o los cuerpos extraños de una herida aguda o crónica, es útil para eliminar un porcentaje considerable de bacterias en su fenotipo de *biofilm*; sin embargo, este abordaje, de manera aislada, no logra la esterilización completa de las heridas activas, debido a que las bacterias se localizan alrededor de los capilares profundos.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que los *biofilms* extensos pueden volver a generarse muy rápidamente. La identificación precisa de las bacterias y sus patrones de sensibilidad a los antibióticos, sin duda, contribuye a facilitar la cicatrización de las heridas.

El desbridamiento es útil para la eliminación física del *biofilm*, suprime transitoriamente la formación de colonias y los torna más vulnerables a la acción de los agentes antibacterianos, los biocidas y los mecanismos inmunológicos de defensa del huésped.

Además, el desbridamiento genera condiciones óptimas en el lecho de la herida, al eliminar el tejido mal perfundido y desvitalizado.¹ El lecho de la herida a nivel y con buena perfusión contribuye a evitar la adhesión del *biofilm*; los desbridamientos sucesivos evitan la formación de nuevos *biofilms*.

A pesar de estas indudables ventajas, un único desbridamiento no suele ser eficaz para lograr la erradicación completa del *biofilm*, para lo cual es necesaria la repetición del procedimiento, con la finalidad de mantener el *biofilm* en estado debilitado y susceptible.¹ Los patrones de cicatrización difieren cuando solo se aplica desbridamiento y cuando se utilizan el desbridamiento y otras estrategias de manera concomitante, con el propósito de inhibir la nueva formación de *biofilm* (Figura 4).

Según este modelo para el tratamiento de las heridas, el desbridamiento de mantenimiento permite un equilibrio positivo a favor de la cicatrización; no obstante, el índice de curación inmediata, luego del desbridamiento, es más rápido.

El desbridamiento regular o de mantenimiento en las heridas crónicas representa la mejor estrategia para la interrupción física del *biofilm*, un obstáculo para el proceso de cicatrización. Además, el desbridamiento mejora el acceso de los antibióticos a las heridas.

La combinación del desbridamiento con otras estrategias terapéuticas inhibe sustancialmente la capacidad de recuperación del *biofilm*.¹ El objetivo del cuidado de las heridas sobre la base del *biofilm* es optimizar la capacidad de curación de las heridas.

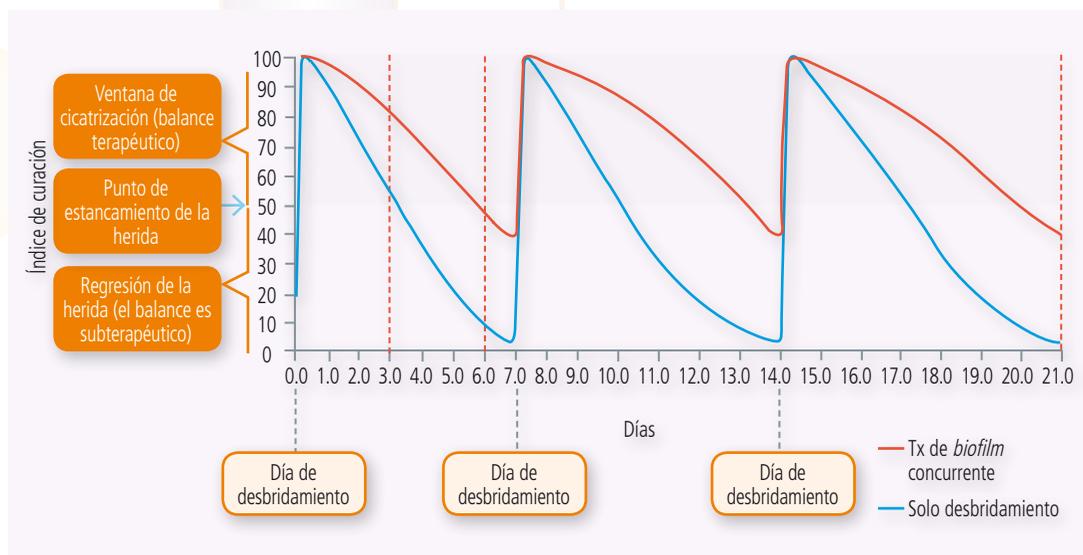


Figura 4. Ilustración gráfica de los efectos del cuidado de heridas a base de *biofilm*.

Combinación desbridamiento-antibiótico para la erradicación del *biofilm*

El desbridamiento es esencial para la curación de las heridas crónicas.

En los Estados Unidos, el desbridamiento representa una reducción en el costo del presupuesto total para el cuidado de las heridas. Este procedimiento también disminuye considerablemente los costos asociados con el uso de antibióticos, la necesidad de internación, la amputación de un miembro o el fallecimiento del enfermo.

El *biofilm* es más susceptible a los antibióticos y los biocidas selectivos en la fase de recuperación posterior al desbridamiento.

El desbridamiento, como un componente del abordaje integral de las heridas destinado a eliminar el tejido necrótico y contaminado, es sumamente eficaz para la supresión del *biofilm*. Debido a que es poco probable que un único desbridamiento elimine por completo al *biofilm*, este volverá a formarse en el transcurso de unos pocos días, a partir de las bacterias o el *biofilm* remanentes. Por lo tanto, el desbridamiento periódico de las heridas es sumamente importante para evitar la formación o eliminar definitivamente al *biofilm*. El uso de agentes antimicrobianos tópicos (como el cloranfenicol) y las curaciones frecuentes contribuye a este proceso.

La naturaleza polimicrobiana de los *biofilms* y la heterogeneidad fenotípica bacteriana obligan a que la eficacia de los métodos destinados a la eliminación del *biofilm* deba evaluarse en cada enfermo en particular.

Prevención de la infección de las heridas con cloranfenicol tópico

El cloranfenicol es un antibiótico eficaz contra bacterias grampositivas y gramnegativas, rickettsias y clamidias. Aunque su eficacia se ha comprobado en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana, la evidencia de su efectividad en la prevención o el tratamiento de las infecciones de las heridas no es mucha. En un ensayo, el uso de cloranfenicol tópico en las heridas quirúrgicas posteriores a la cirugía de reemplazo de cadera redujo la incidencia de infecciones de la herida.¹⁰

La información en conjunto sugiere que el desbridamiento representa la mejor opción terapéutica en términos de rentabilidad. Actualmente se reconoce la importancia del *biofilm* como una importante barrera que obstaculiza la curación de las heridas crónicas. En este contexto, la interrupción recurrente del *biofilm*, por medio del desbridamiento repetido, es esencial.

Tabla 2. Comparaciones basales de los grupos de intervención (cloranfenicol) y control (parafina). A menos que se especifique lo contrario, los valores expresan números (porcentajes).

Características	Grupo de intervención (n = 488)	Grupo control (n = 484)
Pacientes		
Edad promedio (DE) en años	59.5 (23.2)	59.0 (27.5)
Sexo masculino	266 (54.5)	262 (54.1)
Tabaquismo:		
No fumadores	298 (61.1)	299/483 (61.9)
Ex fumadores	109 (22.3)	108/483 (22.4)
Fumadores actuales	81 (16.6)	76/483 (15.7)
Diabetes mellitus	37 (7.6)	50/483 (10.4)
Con enfermedades concomitantes*	79/478 (16.5)	86/475 (18.1)
Lesiones		
Localización corporal:		
Cuello y rostro	166 (34.0)	152 (31.4)
Extremidades superiores	139 (28.5)	140 (28.9)
Tronco	108 (22.1)	102 (21.1)
Extremidades inferiores	75 (15.4)	90 (18.6)
Histología:		
Melanoma y lunares	64 (13.1)	74 (15.3)
Cáncer de piel (no melanoma) y lesiones precursoras	350 (71.7)	315 (65.1)
Otras†	74 (15.2)	95 (19.6)
Procedimientos		
Longitud promedio (DE) de la incisión (mm)	20.9 (25.6)	21.0 (28.8)
Mediana (rango intercuartílico) del número de días hasta la eliminación de los puntos	7 (7-9)	8 (7-10)
Con colgajo	1 (0.2)	3 (0.6)
Con procedimiento de dos niveles	4 (0.8)	4 (0.8)

*Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n = 14), aspirina o clopidogrel (n = 120), esteroides orales (n = 3), tratamiento continuo con corticoides inhalatorios (n = 9), warfarina (n = 42), enfermedad cardíaca isquémica (n = 7), enfermedad vascular periférica (n = 6) y cáncer de pulmón (n = 21). †Incluidas la queratosis seborreica, las nuevas incisiones de melanomas y carcinomas de células basales, los quistes sebáceos, los quistes epidérmicos, las verrugas y la dermatitis. DE, desviación estándar.

En el estudio de Heal y col. se investigó la utilidad de la aplicación preventiva de cloranfenicol ungüento para evitar las infecciones de la herida luego de cirugías dermatológicas. Se aplicó una metodología estadística apropiada, con sensibilidad suficiente para detectar los posibles beneficios de la intervención. La investigación tuvo un diseño aleatorizado, controlado y a doble ciego y abarcó pacientes sometidos a cirugías cutáneas menores, reclutados por 15 cirujanos en total en tres clínicas privadas de Queensland, Australia, entre junio de 2017 y marzo de 2018.¹⁰

Los pacientes evaluados tenían incisiones menores de la piel, en cualquier parte de su cuerpo. La intervención consistió en la aplicación, inmediatamente después de la sutura, de ungüento con parafina o con cloranfenicol. Se aplicó cantidad suficiente de ungüento para cubrir la totalidad de la superficie de la herida. Los participantes fueron asignados de manera aleatoria a uno de los dos grupos de intervención.

El 8.7% de las heridas (85 de 972) se infectó; la incidencia de infecciones en el grupo de tratamiento activo fue del 6.6% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 4.9 a 8.8), significativamente mas baja que la observada en el grupo control, del 11% (IC 95%: 7.9 a 15.1; $p = 0.010$).

El riesgo relativo de infección fue 1.7 veces mas alto en el grupo control, en comparación con el grupo de tratamiento activo (Tabla 2).

Se tomaron muestras para estudio bacteriológico en 24 de las 85 heridas infectadas. En 22 casos se aisló *Staphylococcus aureus* resistente a bencilpenicilina, pero sensible a los otros antibióticos analizados.

Una única aplicación de cloranfenicol en las heridas con alto riesgo de infección reduce de manera moderada el riesgo absoluto de infección.

Bibliografía

1. Wolcott RD, Kennedy JP, Dowd SE. El desbridamiento regular es la herramienta principal para mantener un lecho de herida sano en la mayoría de los casos crónicos. *J Wound Care* 18(2):54-56, 2009.
2. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J. Biofilms: made easy. *Wounds International* 1(3):1-6, 2010.
3. Mengarelli RH, Cevallos MV. El valor de la colagenasa en Heridas Agudas y Crónicas. *Rev Argent Dermatol* 96(3):61-67, 2015.
4. McCallon SK, Weir D, Lantis JC. 2nd Optimizing Wound Bed Preparation with Collagenase Enzymatic Debridement. *J Am Coll Clin Wound Spec* 6(1-2):14-23, 2015.
5. V Congreso Interuniversitario Internacional de Avances en Flebología, Linfología y Estética. Simposio Actualización en Heridas: Nuevas Miradas. Disertantes: Dra. Silvia Gorosito, Dr. Roberto Mengarelli y Dr. Santiago Laborde. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, octubre de 2016.
6. Bilevich E. Cicatrización de Heridas: Una Mirada Integral. Entrevista a Expertos SIIC, 2016.
7. Gibson D, Cullen B, Legerstee R, Harding KG, Schultz G. MMPs Made Easy. *Wounds International* 1(1), 2009: Disponible en: www.woundsinternational.com
8. Percival SL, Hill KE, Williams DW y cols. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair Regen* 20(5):647-57, 2012.
9. Phillips P, Sampson E, Yang Q, et al. Bacterial biofilms in wounds. *Wound Healing Southern Africa* 1(2):10-12, 2008.
10. Heal CF, Buettner PG, Cruickshank R, Graham D, Browning S, Pendergast J, Drobetz H, Gluer R, Lisek C. Does single application of topical chloramphenicol to high risk sutured wounds reduce incidence of wound infection after minor surgery? Prospective randomised placebo controlled double blind trial. *BMJ* 338:a2812, 2009, doi:10.1136/bmj.a281



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica
(SIIC)

SIIC,
Consejo de Dirección:
Arias 2624
(C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702-1011
comunicaciones@siic.salud.com
www.siic.info

Los textos de **Heridas Crónicas: Biofilm y la Importancia del Desbridamiento** han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, abril de 2018. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.