

# 1a RECOMENDACIÓN BRASILEÑA PARA EL MANEJO DE BIOFILM EN HERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS.

2018



# AUTORES



## **DRA. DEBORA RAMA**

Licenciada en Biología (UERJ/2005), Especializada en Química Ambiental (UERJ/2007), Máster (UERJ/2007) y Doctorada en Microbiología Médica Humana (UERJ/2012). Desde 2009, es profesora de Microbiología General, Médica e Clínica en Farmacia, Fisioterapia y Terapia Ocupacional del Instituto Federal de Educación, Ciencia y Tecnología de Rio de Janeiro (IFRJ) - Campus Realengo, donde también desarrolla proyectos de investigación en las áreas de Microbiología Médica y Bioseguridad. Actuó como Coordinadora del área de Innovación del IFRJ/Campus Realengo del 2011 al 2013. Además, realizó Postdoctorado en el Institut National de la Recherche Agronomique (INRA, Jouy en Josas, Francia) en el área de Microbiología Aplicada (2013/2014- CAPES COFECUB).



## **DRA. BIANCA FONSECA**

Licenciada en Enfermería por la Universidad del Estado de Rio de Janeiro. Máster en Microbiología Médica Humana y Doctorada en Microbiología Médica Humana. Enfermera del Servicio de Control de Infecciones Nosocomiales del Hospital Federal de Lagoa, Ministerio de la Salud.



## **DRA. MARA BLANCK**

Enfermera. Doctoranda de Salud Pública – UMA – Argentina. Especialista en Heridas Crónicas y Úlceras por Presión- GNEAUPP-España. Enfermera de Educación Continúa de IABAS – RJ/ SP. Miembro del Grupo Técnico de Heridas del SUS – MS. Coordinadora de la Post-Graduación en Enfermería Dermatológica por la Universidad Estácio de Sá e São Camilo. Presidente de la Sociedad Brasileña en Feridas e Estética – SobenfeE. Presidenta de la Sociedad Iberolatinoamericana en Úlceras y Heridas- SILAUHE. Vice-presidenta da AEBERJ – Asociación de Epidermólisis Bullosa del Estado do Rio de Janeiro.

## **Revisión: Dr. José Augusto Adler Pereira**

Profesor de Microbiología Médica Humana. Departamento de Microbiología, Inmunología y Parasitología Facultad de Ciencias Médicas. Centro Biomédico. Universidad de Estado do Rio de Janeiro.

## **Traducción para español: Lourdes Muñoz-Hidalgo**

Enfermera. Máster en Gestión Integral e Investigación de las Heridas Crónicas. Especialista en el Cuidado y Tratamiento de Heridas Crónicas. Miembro de la ELCOS-Sociedade Portuguesa de Feridas- y del GNEAUPP. Unidade de Saúde Familiar Cruz de Celas. Coimbra, Portugal.

# 1a RECOMENDACIÓN BRASILEÑA PARA EL MANEJO DE BIOFILM EN HERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

*Estimado Asociado,*

*Se ha discutido mucho sobre la importancia de los biofilms en el sector de la salud por sus complicaciones y dificultades en su tratamiento.*

*La SOBENFeE, a través de estas recomendaciones, quiere contribuir proporcionando herramientas que pueden ayudar en el manejo de los casos de heridas con biofilm percibiendo su origen, estructura, composición y etapas de formación para alcanzar el conocimiento necesario para su prevención y control.*

*Sabemos que el mayor problema para la cicatrización en heridas crónicas y complejas es el consumo de tiempo en el tratamiento de las mismas, suponiendo un impacto financiero en las instituciones públicas y privadas y, lo que es más grave, causando un difícil problema de salud para los pacientes.*

*En Brasil, por desgracia, todavía no tenemos datos estadísticos sobre el número de pacientes portadores de heridas ni la prevalencia de los diferentes tipos de heridas. Es importante disminuir las complicaciones de las heridas, uno de ellos es la resistencia bacteriana y la consiguiente restricción de opciones de antimicrobianos para el tratamiento, relevante factor de riesgo de Salud Pública Mundial.*

*Entender los diversos aspectos de las heridas, desde sus dimensiones, características del lecho, color, olor, cantidad y tipo de exudado, aspectos de los bordes de la lesión, proceso inflamatorio, eventual proceso de infección (local o sistémico), necesidad de desbridamiento (técnica más adecuada) y por último -pero no menos importante- cuál la mejor opción de tratamiento.*

*Reconociendo el biofilm como una entidad de gran importancia clínica en el tratamiento de heridas complejas, se vuelve de extrema necesidad y urgencia la definición de medidas sistematizadas para su control, basadas en evidencias científicas.*

*Es fundamental por lo tanto saber reconocer signos y síntomas que sugieren gran probabilidad de presencia de biofilm y disponer de alternativas capaces para su tratamiento-algunos ya existentes, otros en desarrollo, pero que sean verdaderamente efectivos - pues el biofilm ya ha demostrado ser extremadamente complejo y eficaz, en lo que se sabe sobre su supervivencia frente a diversos tipos de tratamiento para su erradicación.*

*Es importante enfatizar la necesidad de un diagnóstico riguroso -con la mirada en la persona como un todo, con sus comorbilidades asociadas - y un plan de cuidados bien estructurado, que permitan, así, efectividad -con un mejor coste- y mejores resultados en la calidad de vida para el paciente.*

*Dra. Mara Blanck Presidente da SobenfeE*



## MICROBIOLOGÍA DE LOS BIOFILMS

Los biofilms microbianos se definen como un grupo organizado de microorganismos envueltos por una matriz exopolimérica protectora, adheridos a una superficie, la cual puede ser tanto biótica como abiótica. Están formados por poblaciones desarrolladas a partir de una sola o de múltiples especies de microorganismos, como hongos, protozoos y bacterias. Aunque cabe destacar que debido a las altas tasas de reproducción y gran capacidad de adaptación, las bacterias son los organismos predominantes (COSTERTON, STEWART, GREENBERG, 1999, MENOITA, TESTAS, 2016).

La matriz exopolimérica (ME) de un biofilm es heterogénea, compuesta principalmente por polisacáridos y otras biomoléculas, como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. En general, un biofilm puede estar constituido por un 80% de exopolímeros y un 20% de células bacterianas. No obstante, su principal componente es el agua, la cual facilita el acceso a nutrientes y forma la estructura adsorbente y porosa. La ME determina la estructura y la integridad funcional del biofilm, actuando como barrera defensiva contra situaciones de estrés, como radiación ultravioleta y alteraciones de pH. Además, la ME puede incrementar la patogenicidad bacteriana, protegiendo contra la fagocitosis y la activación del sistema complemento (CORTES; BONILLA; SINISTERRA, 2011; COSTERTON; STEWART, 2001; FLEMMING; WINGENDER, 2010; GUPTA et al., 2016).

Tantos los factores genéticos como ambientales contribuyen en la formación del biofilm microbiano. De este modo, las etapas de formación de un biofilm precisan de un sistema de comunicación intercelular, que mantiene una relativa homeostasia de la comunidad. Uno de estos sistemas se llama quorum sensing (QS) que depende de la densidad celular. El QS se trata de un proceso de comunicación bacteriana que utiliza compuestos señalizadores de bajo peso molecular, los autoinductores enzimáticos. Cuando la densidad poblacional se eleva, estas moléculas se acumulan en el ambiente y pueden regular la manifestación de genes relacionados con la virulencia y la formación de biofilm. La transición de la forma planctónica a la forma sésil (biofilm) en el patógeno *Staphylococcus aureus* es regulada por el QS (BORDI, BENTZMANN, 2011, MARIC, VRANES, 2007, RHOADS, WOLCOTT, PERCIVAL, 2008).

El desarrollo de un biofilm microbiano generalmente ocurre en cinco etapas consecutivas: adherencia inicial reversible, adherencia irreversible, fase de maduración I, fase de maduración II y dispersión/desplazamiento (SAUER et al., 2002; STOODLEY et al., 2002) (Figura 1). La primera etapa consiste en la adhesión de las células libres planctónicas a la superficie biótica o abiótica por medio de fuerzas físicas, como las del tipo Van Der Waals, o por apéndices de la bacteria, como fimbrias y flagelos. De esta forma, el proceso puede ser pasivo o activo, dependiendo de la movilidad de las células. Es probable que esta etapa incumbe la estimulación por señales ambientales, como la temperatura, el pH, los nutrientes y la concentración de oxígeno (APARNA, YADAV, 2008, CHMIELESWSKI, FRANK, 2003, GAR- RETT, BHAKOO, ZHANG, 2008).

Para que la adhesión se vuelva irreversible, se hace necesaria la multiplicación celular y el anclaje de los apéndices. Después de esta etapa, las bacterias emiten señales químicas (autoinductoras) que favorecen la comunicación intercelular. Así, existe la manifestación de genes específicos relacionados a la formación de biofilm, además de la síntesis de exopolímeros. Con ello, durante la etapa de maduración I se forman agregados celulares (denominados microcolonias) después de aproximadamente 12h y se reduce la motilidad. En la etapa siguiente (maduración II), la microcolonia tiene su espesura aumentada, adquiriendo una construcción compleja con poros y canales de agua, formando una estructura tridimensional, la cual puede tener forma de hongos. De este modo, podemos caracterizar propiedades como grosor, densidad y forma (BJARNSHOLT, 2013; BRIDIER et al., 2010; VASUDEVAN, 2014).

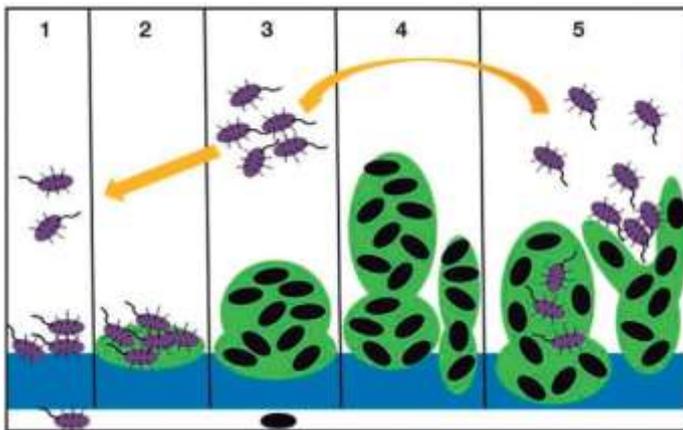
La quinta y última fase del desarrollo de un biofilm ocurre después de casi 2 días y se caracteriza por la dispersión o el desplazamiento de células o agregados celulares y el reinicio del ciclo con el regreso a la forma planctónica. Esta transición de fenotipo es fisiológicamente regulada y se produce por la acción de enzimas que degradan la matriz exopolimérica (BJARNSHOLT, 2013; VA-SUDEVAN, 2014).

Kragh et al. (2016) describen que agregados celulares muestran mayor capacidad para desarrollar un biofilm maduro que las células planctónicas, por poseer mayor acceso a nutrientes una vez que crecen verticalmente encima de la superficie. De esta forma, una infección crónica puede causar una infección en el flujo sanguíneo agudo, como ocurre algunas veces en pacientes con catéteres o implantes infectados (ABRAHAM et al., 2004; RUPP, FUX, STOODLEY, 2005).

# 1a RECOMENDACIÓN BRASILEÑA PARA EL MANEJO DE BIOFILM EN HERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

**Figura 1** - Etapas del desarrollo de un biofilm bacteriano.



1 - Fase de adhesión inicial reversible; 2 - Fase de adhesión irreversible; 3 - Fase de maduración I; 4 - Fase de maduración II y 5 - Dispersión / desplazamiento.

Fuente: Adaptado de CLINTON; CARTER, 2015.

## BIOFILMS Y HERIDAS CRÓNICAS

Cerca del 80% de las infecciones bacterianas están asociadas a la formación de biofilm. La otitis media crónica, la osteomielitis crónica, la sinusitis crónica, la endocarditis y las infecciones del tracto urinario recurrentes son algunos ejemplos de infecciones persistentes asociadas a la formación de biofilm. Además, una de las primeras infecciones asociadas al desarrollo de biofilms fueron las relacionadas a dispositivos médicos, como marcapasos, prótesis articulares, catéteres intravenosos, catéteres urinarios, válvulas cardíacas artificiales, entre otros (GUPTA et al., 2016; ROMLING; BALSALOBRE, 2012).

Los datos crecientes demuestran la presencia de biofilms bacterianos en las heridas crónicas, lo que contribuye a su subsistencia. Por ejemplo, las úlceras venosas pueden permanecer abiertas durante años, porque la respuesta inmune del huésped es generalmente incapaz de eliminar el biofilm. En este sentido, el suministro inadecuado de sangre al área infectada resulta en una respuesta inmune disminuida, aumento de la virulencia y necrosis tisular, lo que puede ocurrir en una úlcera del pie diabético. Además, todo indica que los biofilms adquieren nutrientes del plasma y del exudado presentes en el lecho de la herida (DAVIS et al., 2008; JAMES et al., 2008; RHOADS; WOLCOTT; PERCIVAL, 2008).

Los estudios moleculares ya han demostrado que las

heridas crónicas pueden albergar varias especies bacterianas. Sin embargo, los datos sobre las propiedades estructurales y fisiológicas de estas especies que indicarían el fenotipo de biofilm no se conocen. Otro aspecto no evaluado por técnicas moleculares, como la secuenciación genética, es la viabilidad celular (COOPER, BJARNSHOLT, ALHEDE, 2014, MISIC, GARDNER, GRICE, 2014).

La mayoría de los trabajos han indicado la presencia del microorganismo *S. aureus* en heridas crónicas, seguido por *P. aeruginosa*. En este sentido, Gjodsbol et al. (2006) aislaron el patógeno *S. aureus* en el 93,5% de las úlceras venosas analizadas. Además, pacientes con úlceras del pie diabético infectadas por *S. aureus* necesitaron un mayor tiempo de cicatrización, debido al retraso en la reepitelización del tejido. Lo mismo puede ocurrir en heridas crónicas infectadas por *P. aeruginosa*, las cuales también pueden presentar mayor tamaño que aquellas sin infección (BJARNSHOLT, 2013; BOWLING; JUDE; BOULTON, 2009).

La interacción entre biofilms formados por estos microorganismos en heridas crónicas se está investigando. Fazli et al. (2009) evaluaron la organización espacial de biofilms producidos por estas especies en biopsias de úlceras venosas y observaron que *S. aureus* fue el más localizado en la superficie de las heridas, mientras que las células sésiles de *P. aeruginosa* fueron detectadas en las capas más profundas.

## BIOFILMS Y REDUCCIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

Una de las principales características de la formación de biofilms es la reducción de la susceptibilidad a los antimicrobianos. Este fenómeno se debe parcialmente a la baja actividad metabólica de las células presentes en la parte interna de un biofilm, ya que estas enfrentan condiciones de escasez de oxígeno y de nutrientes.

Con ello, estos microorganismos se vuelven menos sensibles a los mecanismos de acción de antibióticos ampliamente utilizados, como los betalactámicos (KIM, STEINBERG, 2012, LEBEAUX et al., 2014, SOTO, 2013).

Además, la matriz exopolimérica puede limitar la penetración y la difusión de los agentes antimicrobianos, dificultando su acción tanto en los tejidos del huésped como en el compartimiento intracelular. Esto puede ser consecuencia de las interacciones químicas que ocurren entre los exopolisacáridos aniónicos y los agentes quimioterápicos. Los estudios realizados en biofilms formados por *Pseudomonas aeruginosa* revelaron que la matriz rica en alginato es capaz de conectarse a aminoglucósidos, los cuales se cargan positivamente. De esta forma, la penetración de estos antimicrobianos en los biofilms es perjudicial (PATEL, 2005, STEWART, 2015, TSENG et al., 2013).

Otro fenómeno que merece destaque es la producción de  $\beta$ -lactamasas y de bombas de eflujo en biofilms producidas por *P. aeruginosa*, proporcionando protección a las células bacterianas subyacentes. Además, algunos estudios han demostrado que los procesos de transferencia horizontal de ADN (como la conjugación, la transformación y la transducción) y la formación de biofilm están conectados: las tasas de transferencia horizontal de genes generalmente son más elevadas en las células sésiles que en las células planctónicas.

En este sentido, las bacterias en biofilms pueden ser hasta 1000 veces más resistentes a los antibióticos que las células planctónicas. Este contraste está directamente relacionado con el difícil tratamiento de las infecciones asociadas a la producción de biofilms (BAGGE et al., 2004, GILLIS et al., 2005, LEBEAUX et al., 2014, MADSEN et al., 2012, SMITH, 2005).

Diversos estudios han revelado la presencia de células persistentes en biofilms formados tanto por patógenos Gram-positivos como Gram-negativos. El fenotipo de persistencia es una característica epigenética exhibida por una pequeña subpoblación de bacterias (0,001% a 1%), caracterizada por la alta tolerancia a antibióticos debido al estado de letargia (VAN DEN BERGH, FAUVART, MICHIELS, 2017).

Además, la tasa de cambio entre las células normales y resistentes parece depender fuertemente de la frecuencia de los cambios ambientales. Es importante destacar que las células resistentes pueden formarse tanto en cultivos en fase estacionaria tardía (planctónicas) como en biofilms, apuntando la importancia de la escasez de alimentos en la generación de este fenotipo (KEREN et al., 2004; KUSSEL et al., 2005; ). En este sentido, la formación de células resistentes en *S. aureus* fue recientemente asociada con la depleción de ATP (CONLON et al., 2016). Ya en *E. coli*, este fenotipo se relacionó con la inhibición de la síntesis proteica (KWAN et al., 2013).

La manifestación clínica de la presencia de células resistentes puede observarse en el riesgo de recurrencia de infecciones asociadas a la formación de biofilm. Por ejemplo, en el caso de infección del flujo sanguíneo

relacionado con el uso de catéter; incluso después del tratamiento local con altas concentraciones de antibióticos durante dos semanas, más del 20% de las infecciones reinciden debido a la supervivencia de células resistentes dentro del biofilm (LEBE- AUX et al., 2014).

Lo mismo puede suceder en heridas crónicas: a pesar de la realización de desbridamientos frecuentes, muchas veces hay repoblación del biofilm en el lecho de la herida en 24 horas. De esta forma, la remoción de las células presentes en la superficie del biofilm durante el desbridamiento puede exponer las células resistentes con una reducida susceptibilidad al tratamiento con antimicrobianos (KIM, STEINBERG, 2012, WOLCOTT et al., 2010).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, J. et al. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *Am. Heart J.* v. 147, p. 536-539, 2004.
- APARNA, M. S.; YADAV, S. Biofilms: microbes and disease. *Braz. J. Infect. Dis.* v. 12, p. 526-530, 2008.
- BAGGE, N. et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms exposed to imipenem exhibit changes in global gene expression and beta-lactamase and alginate production. *Antimicrob. Agents Chemo- ther.* v. 48, p. 1175-1187, 2004.
- BJARNSHOLT, T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS.* v. 121, p. 1-58, 2013.
- BORDI, C.; BENTZMANN, S. Hacking into bacterial biofilms: a new therapeutic challenge. *Ann. Intensive Care.* v. 1, p. 19, 2011.
- BOWLING, F. L.; JUDE, E. B.; BOULTON, A. J. MRSA and diabetic foot wounds: contaminating or infecting organisms? *Curr. Diabetes Rep.* v. 9, p. 440-444, 2009.
- BRIDIER, A. et al. The biofilm architecture of sixty opportunistic pathogens deciphered using high throughput CLSM method. *J. Microbiol. Methods.* v. 82, p. 64-70, 2010.
- CHMIELESWSKI, R. A. N.; FRANK, J. F. Biofilm formation and control in food processing facilities. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v. 2, p. 22-30, 2003.
- CLINTON, A.; CARTER, T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies. *Lab. Med.* v. 46, p. 277-284, 2015.
- CONLON, B. P. et al. Persister formation in *Staphylococcus aureus* is associated with ATP depletion. *Nat. Microbiol.* v. 1, p. 16051, 2016.
- COOPER, R. A.; BJARNSHOLT, T.; ALHEDE, M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge. *J. Wound Care.* v. 23, p. 570-582, 2014.
- CORTES, M. E.; BONILLA, J. C.; SINISTERRA, R. D. Biofilm formation, control and novel strategies for eradication. *Sci. Against Microbial Pathog. Commun. Curr. Res. Technol. Adv.* v. 2, p. 896- 905, 2011.

- COSTERTON, J. W.; STEWART, P. S.; GREENBERG, E. P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. v. 284, p. 1318-1322, 1999.
- COSTERTON, J. W.; STEWART, P. S. Battling biofilms. *Sci.Am*. v. 285, p. 74-81, 2001.
- DAVIS, S. C. et al. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen*. v. 16, p. 23-29, 2008.
- FAZLI, M. et al. Nonrandom distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic wounds. *J. Clin. Microbiol*. v. 47, p. 4084-4089, 2009.
- FLEMMING, H. C.; WINGENDER, J. The biofilm matrix. *Nat. Rev. Microbiol*. v. 8, p. 623-633, 2010.
- GARRET, T. R.; BHAKOO, M.; ZHANG, Z. Bacterial adhesion and biofilms on surfaces. *Progress in Natural Science*. v. 18, p. 1049- 1056, 2008.
- GILLIS, R. J. et al. Molecular basis of azithromycin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother*. v. 49, p. 3858-3867, 2005.
- GJODSBOL, K. et al. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int. Wound J*. v. 225, p. 3-31, 2006.
- GUPTA, P. et al. Biofilm, pathogenesis and prevention – a journey to break the wall: a review. *Arch. Microbiol*. v. 198, p. 1-15, 2016.
- JAMES, G. A. et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. v. 16, p. 37-44, 2008.
- KEREN, I. et al. Persister cells and tolerance to antimicrobials. *FEMS Microbiol. Lett*. v. 230, p. 13-18, 2004.
- KIM, P. J.; STEINBERG, J. S. Wound care: biofilm and its impact on the latest treatment modalities for ulcerations of the diabetic foot. *Semin. Vasc. Surg*. v. 25, p. 70-74, 2012.
- KRAGH, K. N. et al. Role of multicellular aggregates in biofilm formation. *MBio*. v. 7, p. 1-11, 2016.
- KUSSELL, E. et al. Bacterial persistence: a model of survival in changing environments. *Genetics*. v. 69, p. 1807-1814, 2005.
- KWAN, B. W. et al. Arrested protein synthesis increases persister-like cell formation. *Antimicrob. Agents Ch*. v. 57, p. 1468-1473, 2013.
- LEBEAUX, D.; GHIGO, J. M.; BELOIN, C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, v. 78, p. 510-543, 2014.
- MADSEN, J. S. et al. The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. v. 65, p. 183-195, 2012.
- MARIC, S.; VRANES, J. Characteristics and significance of microbial biofilm formation. *Period. Biol*. v. 109, p. 115-121, 2007.
- MENOITA, E. C.; TESTAS, J. C. Biofilmes: conhecer a entidade. In: MENOITA, E. C. (Org.). *Gestão de Feridas Complexas*. Lisboa: Lusodidacta, 2015. Cap. 14, p. 271-278.
- MISIC, A. M.; GARDNER, S. E.; GRICE, E. A. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing. *Adv. Wound Care*. v. 3, p. 502-510, 2014.
- PASTAR, I. et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS ONE*. v. 8, e56846, 2013.
- PATEL, R. Biofilms and antimicrobial resistance. *Clin. Orthop. Relat. Res*. v. 437, p. 41-47, 2005.
- RHOADS, D. D.; WOLCOTT, R. D.; PERCIVAL, S. L. Biofilms in wounds: management strategies. *J. Wound Care*. v. 17, p. 502-508, 2008.
- ROMLING, U.; BALSALOBRE, C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *J. Intern. Med*. v. 272, p. 541-561, 2012.
- RUPP, C. J.; FUX, C. A.; STOODLEY, P. Viscoelasticity of *Staphylococcus aureus* biofilms in response to fluid shear allows resistance to detachment and facilitates rolling migration. *Appl. Environ. Microbiol*. v. 71, p. 2175-2178, 2005.
- SAUER, K. et al. *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *J. Bacteriol*. v. 184, p. 1140-1154, 2002.
- SMITH, A. Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv. Drug Deliv. Rev*. v. 57, p. 1539-1550, 2005.
- SOTO, S. M. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence*, v. 4, p. 223-229, 2013.
- STEWART, P. S. Antimicrobial tolerance in biofilms. *Microbiol. Spectr*. v. 3, p. 1-30, 2015.
- STOODLEY, P. et al. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu. Rev. Microbiol*. v. 56, p. 187-209, 2002.
- TSENG, B. S. et al. The extracellular matrix protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by limiting the penetration of tobramycin. *Environ. Microbiol*. v. 15, p. 2865-2878, 2013.
- VAN DEN BERGH, B., FAUVART, M.; MICHIELS, J. Formation, physiology, ecology, evolution and clinical importance of bacterial persisters. *FEMS Microbiol. Rev*. v. 41, p. 219-251, 2017.
- VASUDEVAN, R. Biofilms: microbial cities of scientific significance. *Journal of Microbiology & Experimentation*, v.1, 2014.
- WOLCOTT, R. D. et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. *J. Wound Care*. v. 19, p. 320-328, 2010.

# 1a RECOMENDACIÓN BRASILEÑA PARA EL MANEJO DE BIOFILM EN HERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS.

2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

## PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS HERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS

En todo el mundo, las heridas crónicas y complejas están fuertemente relacionadas con factores de riesgo como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Además, estas heridas se consideran un problema creciente de salud pública provocando alta morbilidad, además de un elevado coste en el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes portadores de estas lesiones.

La literatura apunta que la falta de medidas preventivas y seguimiento orientados al cuidado de estas heridas crónicas y complejas causan 85% de pérdida no traumática de miembros (amputación) y 8% de letalidad, así como otras complicaciones graves, como la sepsis (Ammons, 2010; CLINTON; CARTER, 2015; Kirketerp-Møller; Zulkowski; JAMES, 2011; MISIC et al., 2014).

El término "herida crónica" se utiliza desde 1950 para clasificar las heridas consideradas difíciles de curar o que no han seguido un proceso de cicatrización normal. De esta forma, tales lesiones se definen comúnmente como "heridas que no han seguido una reparación ordenada y no son capaces de producir integridad anatómica y funcional después de tres meses ". Cabe resaltar que existe todavía algún debate para definir mejor la duración de la cronicidad de las heridas, pudiendo variar de acuerdo con la etiología de la herida y la respuesta inmunológica del individuo, en períodos que comprenden de 2 a 4 semanas, 6 semanas o 90 días. Las revisiones recientes también destacaron la falta de consenso sobre la definición de "herida crónica" y la necesidad de nuevas investigaciones en esta área (KYAW, et al, 2017, JONES, ROTHEMEL, MACKAY, 2017).

En consecuencia, se considera herida crónica y compleja los siguientes tipos de lesiones: úlceras por presión, úlceras del pie diabético, heridas con tejido necrótico extenso, las heridas crónicas relacionadas con la vasculitis o la terapia inmunosupresora, quemaduras e infecciones quirúrgicas no cicatrizadas (CLINTON, CARTER, 2015).

La cicatrización de heridas crónicas y complejas se caracteriza por ser lenta, con un proceso de inflamación prolongado y desorganizado, donde existe degradación de la matriz celular, disminución de la neovascularización y atraso en la reepitelización (PEREIRA et al., 2017, ZHAO et al., 2013).

Los principales signos y síntomas clásicos de una herida infectada son: calor, rubor, dolor, pérdida de la presión transcutánea de oxígeno, presencia de tejido necrosado, mal olor, secreción purulenta, linfangitis, el tamaño de la herida, retraso en la cicatrización, además de la decoloración del tejido de granulación y del tejido de granulación friable. Con todo, no todas las heridas crónicas están infectadas. Es importante considerar y reforzar el conocimiento de la difícil diferenciación entre colonización / infección para optimizar el manejo de estas heridas, ya que éstas poseen una población microbiana que favorece el mantenimiento de un ambiente dinámico, debido a la presencia de antimicrobianos y de interacciones sucesivas entre bacterias y cicatrización (GRICE, SEGRE, 2012; KIRKETERP-MOLLER; ZULOWSKI; JAMES, 2011).

Es extraordinariamente necesario un nuevo enfoque de los conceptos de contaminación, colonización e infección, teniendo en cuenta la formación de biofilm y sus etapas de desarrollo, ya que su presencia está íntimamente relacionada al estado crónico de las lesiones. De esta forma, no siempre una herida crónica, está asociada a los signos clásicos de infección, sin embargo la presencia de bacterias parece acarrear un efecto indeseable, como el atraso de la cicatrización. El término "colonización crítica" fue propuesto para reconocer el aumento de la carga bacteriana y sus factores de virulencia como determinantes en el retraso de la cicatrización. En realidad, el aumento de la carga microbiana en el lecho de la herida probablemente traduce la presencia de biofilm (MICHELENA et al, 2016; MENOITA, 2015; WUWHS, 2008,).

De acuerdo con esta discusión, es de suma importancia debatir estos conceptos microbiológicos en el ámbito del biofilm como entidad determinante para la formación de heridas crónicas y complejas y, por lo tanto, auxiliar la clasificación de estas lesiones durante el tratamiento.

Además, la mayoría de las investigaciones para entender la dinámica microbiológica de las heridas se realiza tradicionalmente en células planctónicas, es decir, células que se comportan de forma diferente a las presentes en el biofilm. (RHOADS, WOLCOTT, PERCIVAL, 2008).

Estas definiciones son importantes para entender mejor la microbiología de los biofilms en heridas y el paradigma continuum, que significa literalmente paradigma continuo, en el sentido amplio de la palabra de origen latina, es decir, representa una serie de acontecimientos secuenciales e ininterrumpidos, donde cada etapa es muy similar a la siguiente. Sin embargo, es notable cuando un proceso continuo termina, a través de ciclos que se suceden, ocurriendo una diferenciación entre inicio (adherencia) y final (dispersión) de los ciclos (MENOITA, 2015).

Entretanto, el concepto de balance microbiano en la herida y la progresión de la etapa de contaminación a la infección sistémica aún no está completamente establecida. Se ha aclarado que los detreriores en el lecho de la herida van más allá del hecho de que la bacteria esté presente. Es importante reflexionar sobre la infección continua de la herida (paradigma continuum) y su relación, también, con la cantidad de microorganismo, mecanismos de virulencia, formación de biofilm y la respuesta del huésped.

Por lo tanto se considera que las siguientes etapas microbiológicas de la infección de estas heridas son:

**Contaminación** - Presencia de microorganismos no proliferativos dentro de la herida y que no parecen estimular críticamente la respuesta inmune del huésped. Todas las heridas abiertas son contaminadas con microorganismos. Las heridas crónicas se contaminan a través de la propia microbiota del huésped y de las manos de los profesionales de salud que no realizan la correcta higienización, además de la exposición a bacterias del ambiente, superficies y productos utilizados en los cuidados. Si el huésped no es inmunocomprometido, rápidamente destruirá estas bacterias contaminantes a través de la fagocitosis.

**Colonización** - La presencia del microorganismo dentro de la herida con limitada proliferación, aún sin estimular críticamente la respuesta del huésped. En esta condición, la presencia de bacterias no impide la cicatrización. Los microorganismos en esta fase, pueden provenir de la microbiota normal o de fuentes exógenas como los ambientes hospitalarios y ambulatorios.

**Colonización crítica** - Todavía son necesarios estudios que comprueben que esta fase representa la transición entre colonización e infección. Los microorganismos se multiplican o producen factores de virulencia que estimulan la respuesta inmune del huésped; esta fase se limita a la parte superficial de la herida. No existen

evidencias de signos o síntomas obvios de infección, pero la herida no progresa hacia la cicatrización. En esta fase se debe tener atención para implementar intervenciones con el objetivo de prevenir la infección y todas las consecuencias del biofilm en la dinámica de las heridas (WUWHS, 2008). Algunos expertos recomiendan la no consideración de este concepto por esta fase no representar una fase diferente del proceso de infección continuum de la herida.

**Infección local** - Aparece cuando bacterias u otros microorganismos penetran profundamente dentro del tejido de la herida y su proliferación alcanza una cantidad que estimula el sistema inmune del huésped, pero de forma restringida a un ambiente, sistema o estructura. En las heridas crónicas la infección local se manifiesta a menudo con señales tenues que pueden evolucionar hacia más evidentes signos clásicos de infección.

**Infección diseminada** - Ocurre a partir de la invasión del microorganismo alrededor de la herida, en tejidos más profundos, músculos, fascias, órganos o cavidades.

**Infección sistémica** - El microorganismo causante de la infección de la herida se propaga a través del cuerpo vía sistema vascular y sistémico. La respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis y la disfunción orgánica son signos de infección sistémica (WUWHS, 2008).

*Carga biológica:* Presencia en el lecho de la herida de tejido desvitalizado, exudado proteico con células sanguíneas blancas (leucocitos), específicamente microorganismos que se organizan en biofilms. Este término puede ser utilizado tanto para superficies bióticas como para abióticas, principalmente artículos hospitalarios (RHOA-DS, WOLCOTT, PERCIVAL, 2008).

Por último, es importante dejar descritos también los signos indicativos de las heridas infectadas por biofilm, determinando alteración en la cicatrización y el tratamiento de estas heridas.

# 1a RECOMENDACIÓN BRASILEÑA PARA EL MANEJO DE BIOFILM EN HERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

Los principales signos y síntomas de estas heridas se acentúan sólo en algunos elementos más orientados a la problemática del biofilm, pero no dejan de existir también los signos clásicos de infección citados anteriormente, en realidad ellos coexisten:

- Presencia de dispositivos médicos implantados y tejido necrosado;
- Infecciones que aumentan y disminuyen con exacerbaciones;
- Respuesta a corticosteroides e inhibidores de TNF-alfa. Parece contradictorio suprimir la inmunidad del huésped, pero la inflamación favorece el biofilm, por lo que una favorable respuesta a estos agentes sugiere que el biofilm está presente;
- Respuesta incompleta a los antimicrobianos con regeneración de la infección después del tratamiento / terapia completa;
- Depósitos en el lecho de la herida que permiten desarrollo de biofilm (tejido desvitalizado, depósitos de fibrina, etc.);
- Presencia de infección con duración superior a 30 días;
- La herida no evoluciona para la cicatrización con el tratamiento antimicrobiano (MENOITA, 2015).

Los biofilms son capaces de reconstituirse por la secreción de polímeros y por componentes del huésped, indicando la importancia del mantenimiento de la limpieza del lecho de la herida. Por lo tanto, la presencia del biofilm es un desafío para el diagnóstico, complicación para el tratamiento de las heridas y preocupación para la erradicación.

## MANEJOS PREVENTIVOS CON FOCO EN EL CONTROL DE LA INFECCIÓN

Es importante destacar que aunque el biofilm no puede ser visualizado a simple vista, cuando se desarrolla durante un largo período sin sufrir ninguna intervención sobre su desarrollo puede tornarse suficientemente viscoso (aumento de la biomasa) permitiendo la observación a simple vista, pero actualmente el método más fiable para confirmar la presencia de biofilm microbiano es la microscopía especializada, que no está disponible y accesible en las unidades asistenciales (SNYDER et al, 2017).

Muchos autores verificaron que cerca del 60% al 80% de las heridas crónicas poseen biofilms pero está presente en sólo el 6% de las heridas agudas. Debido a la dificultad diagnóstica y de visualización a simple vista, lo más importante es invertir en la prevención para el cuidado de lesiones crónicas y complejas. No hay dudas sobre la participación de biofilm bacteriano y su contribución en a la alteración del proceso de cicatrización de las heridas, de esta forma, se deben desarrollar estrategias preventivas para la prevención en las etapas de formación del biofilm, pues el tratamiento del biofilm maduro es mucho más difícil y complejo (BRANDENBURG et al, 2015, OMAR et al, 2017).

El estudio de los microbiomas se ha vuelto importante para el tratamiento de infecciones crónicas, como la fibrosis quística, pero también se ha desarrollado en las heridas crónicas. Está clara la relación entre la cronicidad de las infecciones con la formación de biofilms. Debido a la dificultad de aislamiento del agente etiológico en el laboratorio, los recursos de biología molecular se han utilizado para auxiliar en el tratamiento de estas infecciones. Los estudios de microbiomas a menudo se relacionan con infecciones bacterianas y es importante también evaluar la diversidad de comunidades fúngicas relacionadas aún con la no cicatrización en infecciones crónicas debido a la capacidad de formar biofilm entre comunidades con bacterias Gram negativas y Gram positivas, haciendo importante el estudio de las agrupaciones microbianas y sus complejas interacciones entre especies e implicaciones en la enfermedad crónica (GABRILSKA, RUMBAUGH, 2015, GRICE, SEGRE, 2012, KALAN et al, 2016, MISIC et al., 2014).

Las desventajas de los métodos moleculares incluyen la disociación entre los resultados de éstos y la evaluación microscópica de microorganismos agregados. Esto se relaciona con factores como la contaminación de las muestras, la interferencia de los inhibidores de la PCR y el potencial de amplificación de ADN a partir de microorganismos no viables (PINTO, 2016).

El principal objetivo de las estrategias para disminuir biofilms es reducir la carga microbiana y consecuente formación de biofilm, evitando la reconstitución de éste. Es necesaria la intervención en el cuidado de las heridas dirigida para prevenir, reducir y controlar los biofilms. La más importante de ellas es prevenir la fijación de bacterias en la superficie de la lesión. Otras estrategias también son importantes como: impedir la formación de biofilm maduro para permitir la penetración tópica de agentes antimicrobianos y otros agentes, interferir con el sistema de señalización química quorum-sensing (QS)-un sistema de comunicación intercelular que regula la expresión de genes relacionados con la virulencia-, la formación del biofilm y mejorar la dispersión de bacterias de los biofilms para que las bacterias planctónicas puedan ser más fácilmente destruidas (MENOITA, 2015; SNYDER et al, 2017).

El desbridamiento es la manera más eficaz de eliminar un biofilm que ya se ha formado, permite el equilibrio de los materiales biológicos y mejora la microcirculación. Puede ser realizado por métodos físicos, estimulación eléctrica o ultrasonidos. También el desbridamiento biológico es eficaz inhibiendo la formación de biofilms preexistentes (AMMONS, 2010)

# 1a RECOMENDACIÓN BRASILEÑA PARA EL MANEJO DE BIOFILM EN FERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS.

## 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

El desbridamiento elimina una gran mayoría de las bacterias del biofilm, pero la completa erradicación de éste puede no ocurrir por más vigoroso que sea el desbridamiento, pues las bacterias se integran alrededor de los capilares profundos. La presencia de las células persistentes (persisters cells) puede explicar el hecho de que después de 24 horas el biofilm se recupera rápidamente y de forma extensa. Por lo tanto, este momento es crítico para estrategias con agentes con acciones antibiofilm, para el tratamiento antimicrobiano, para evitar su reconstitución y reducir el número de bacterias planctónicas que se encuentran dispersas (LEBEAUX, D .; GHIGO, JM; BELOIN, C .; 2014 , LI et al, 2017).

Considerando que el biofilm es una entidad compleja y que exige conocimiento de los profesionales para el manejo de las heridas, de medidas adicionales sencillas. Además de las medidas citadas anteriormente como recurso terapéutico en la prevención y erradicación de los biofilms, se deben reforzar las medidas adicionales.

La higienización de las manos es la medida principal en la prevención de infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios (IRCS), siendo importante también para evitar la diseminación de patógenos en la forma planctónica, pero también en la forma sétil, pues biofilms formados pueden ser desplazados a través de los cuidados asistenciales si no existe la correcta higienización de las manos y el debido intercambio de guantes durante el cuidado. Por ejemplo, podemos transportar biofilm de un catéter a una herida o viceversa, recordándonos la etapa del desplazamiento, en la cual los biofilms maduros pueden parcialmente desprenderse y desplazarse a otros sitios a través de las manos, si no existe cuidado en la higienización (MINISTERIO DE SALUD, 2013; WHO, 2009).

La presencia física del apósito, aunque éste no tenga ningún agente antibiofilm, puede auxiliar en la remoción de biofilms maduros. Se satura la herida y la retirada diaria de este apósito puede suponer una ayuda, actuando como desbridamiento (AMMONS, 2010).

Otras medidas preventivas como el tratamiento de agua de las instituciones pueden actuar de forma indirecta, ya que los sistemas de canalización agua pueden estar contaminados con biofilm y pueden ser una fuente de

infecciones para los pacientes por ingestión y / o aspiración. Muchas heridas son lavadas con agua sin tratamiento previo, directamente de estos sistemas de agua y pueden ser contaminadas con otros biofilms maduros.

El material utilizado para los tratamientos también debe lavarse inmediatamente después de su utilización, una vez que la presencia de materia orgánica, por largos períodos de tiempo hasta su esterilización, permite la formación de biofilm que difícilmente se eliminarán con desinfectantes o con temperaturas elevadas, convirtiéndose en una fuente para la diseminación de biofilms (RHOADS, WOLCOTT, PERCIVAL, 2008)

Los nuevos métodos de tratamiento deben ser investigados y desarrollados y deben ser elaborados protocolos asistenciales en las instituciones sanitarias para la prevención y el control de heridas con biofilm, además de la relevancia y necesaria atención a la educación permanente de los profesionales sanitarios implicados en el cuidado de los pacientes portadores de estas lesiones.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMMONS, M.C.B. Anti-Biofilm Strategies and the Need for Innovations in Wound Care. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, v. 5, p. 10-17, 2010.
- BRANDENBURG, K. S. et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on wound dressings, v. *Wound Repair Regen.* v. 23(6), p. 842-854, 2015.
- CLINTON, A.; CARTER, T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies. *Lab. Med.* v. 46, p. 277-284, 2015.
- GABRILSKA, R. A; RUMBAUGH, K. P. Biofilm models of polymicrobial infection. *Future Microbiol.* v.10, p.1997-2015, 2015.
- GALE, S. S. et al. (2014). DOMINATE wounds. *Wounds*, 26(1), pp. 1-12.
- HURLOW, J. et al. Clinical biofilms: a challenging frontier in wound care. *Advances in wound care*, v.4, p. 295-301, 2014.
- GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. *Adv Exp Med Biol.*, v. 946, p. 55-68. Interaction of microbiome and the innate immune response in chronic wounds, 2013.
- JONES, C. M.; ROTHEMEL, A. T.; MACKAY, D. R. Evidence-Based Medicine: Wound Management. *Plast. Reconstr. Surg.* v.140, p.

201e-216e, 2017.

KALAN, L., et al. Redefining the chronic-wound microbiome: fungal communities are prevalent, dynamic, and associated with delayed healing. *v. 7*, p. 1-12, 2016

KIRKETERP-MØLLER, K.; ZULKOWSKI, K.; JAMES, G. Chronic wound colonization, infection, and biofilms. *Biofilm Infections*. Springer Science. Business Media. Capítulo 2. p.2-24. 2011

KYAW, et al. Need for Improved Definition of "Chronic Wounds" in Clinical Studies. *Acta Dermato- Venereologica*, Short Comuni- cation 2017.

LEBEAUX, D.; GHIGO, J. M.; BELOIN, C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, v. 78, p. 510-543, 2014.

LI, J. et al. Antimicrobial activity and resistance: influencing factors. *Frontier in Pharmacology*. v.8, p. 1-11. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anexo 01: Protocolo para a Prática de Higiene das Mãos em Serviços de Saúde. Ministério da Saúde/ Anvisa/ Fiocruz. 2013.

MENOITA, E. C.; TESTAS, J. C. Biofilmes: conhecer a entidade. In: MENOITA, E. C. (Org.). *Gestão de Feridas Complexas*. Lisboa: Lusodidacta, 2015. Cap. 16, p. 271-278.

MICHELENA, I. S. et al. Colonización crítica: la gran invisible. Puntos clave para identificar la infección subclínica en las heridas crónicas. GRUPO NACIONAL PARA EL ESTUDIO Y ASESORAMIENTO EN ÚLCERAS (GNEAUP). Primeira edição, p. 1-67. 2016.

MISIC, A. M.; GARDNER, S. E.; GRICE, E. A. The wound microbiome: modern approaches to examining the role of microorganisms in impaired chronic wound healing. *Adv. Wound Care*. v. 3, p. 502-510, 2014.

OMAR, A. et al. Microbial biofilms and chronic wounds. *Microor- ganisms*. v.5,9, p.1-15. 2017

PINTO, G. P. N. M. Biofilme e Feridas Crônicas. *Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas*. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa. P.6-84. 2016.

PEREIRA, S. G. et al. Microbiota of Chronic Diabetic Wounds: Ecology, Impact, and Potential for Innovative Treatment Strate- gies. 2017

RHOADS, D. D.; WOLCOTT, R. D.; PERCIVAL, S. L. Biofilms in woun- ds: management strategies. *J. Wound Care*. v. 17, p. 502-508, 2008.

SNYDER, R. J. et al, 2017. WoundBiofilm: Current perspectives and strategies on biofilm disruption and treatments. *Wounds*, v. 29, p.1-17, 2017.

WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health care. First

Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. World Health Organization. 2009.

WORLD UNION OF WOUND HEALING SOCIETIES (WUWHS). Prin-

cipios de las mejores prácticas: La infección de las heridas en la práctica clínica .Consenso internacional. London: MEP Ltd, 2008-disponible en: [www.mepltd.co.uk](http://www.mepltd.co.uk)

ZHAO, G. et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Advances in wound care*, v. 2, p.389-399.

#### AGENTES ANTIBIOFILM

Actualmente ya existen sustancias, estrategias y recomendaciones de tratamiento para la eliminación de biofilm, pero desafortunadamente ninguna es considerada totalmente eficaz.

La inversión en medidas terapéuticas preventivas debe ser estimulada y reforzada como primordiales, para evitar la formación del biofilm. Los conceptos de microbiología referentes a la colonización, contaminación e infección deben ser utilizados en la evaluación y seguimiento de las heridas crónicas, con el objetivo principal de reducir la cantidad de microorganismos y de factores de virulencia.

Nuevos abordajes antibiofilm han surgido como alternativas y pueden ser usados en conjunto con los antimicrobianos (PEDRO et al., 2012).

#### ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE BIOFILMS

Es fundamental organizar las estrategias de cuidados, de manera fundamentada con los conceptos de microbiología arriba discutidos para reducir la carga microbiana.

El desbridamiento es una de las técnicas que puede auxiliar la eliminación de biofilms de forma positiva y de forma combinada con la acción de ciertos productos. El desbridamiento puede tener un impacto efectivo en la reducción de la carga bacteriana, eliminar el tejido desvitalizado y reducir el olor (DOWSETT, GALE et al., 2014, NEWTON, 2005; SANTOS et al., 2012a). (Cuadro 1).

# 1a RECOMENDACIÓN BRASILEÑA PARA EL MANEJO DE BIOFILM EN HERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

## CUADRO 1- Tipo de desbridamiento

### ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN EN BIOFILM DE HERIDAS CRÓNICAS - TIPOS DE DESBRIDAMIENTO

**Quirúrgicas:** Quita la carga biológica del lecho de la herida. Usado normalmente en heridas de mayores dimensiones (JUSTINIANO, 2010).

**Cortantes:** Quita la fibrina o tejido desvitalizado (incluido el EPS del biofilm). Se considera el método más rápido de remoción de cualquier tejido necrótico, disminuye la carga microbiana y estimula la cicatrización de heridas (PEDRO et al., 2012, STEINBERG et al., 2011).

**Mecánicas:** La irrigación se utiliza raramente porque puede aumentar el dolor del paciente y dañar el tejido de granulación recién formado (DOWSETT et al., 2005). Otro ejemplo es la técnica de ultrasonidos que además de remover el tejido también desregula el QS de bacterias en el biofilm y disminuye la virulencia (STEINBERG et al., 2011).

**Enzimáticas:** Aplicación de enzimas exógenas en el lecho de la herida donde se van a combinar con las enzimas endógenas para romper el tejido desvitalizado sin causar daños a los tejidos viables (DOWSETT et al., 2005). Los biofilms son penetrados y desregulados (STEINBERG et al., 2011).

**Autolíticas:** Actúa por hidratación del lecho de la herida, por fibrinólisis o por acción enzimática sobre los liposomas y otros productos de las poblaciones autóctonas bacterianas, permite eliminar los tejidos necrosados (JUSTINIANO, 2010). Es un método altamente selectivo y es el más utilizado en el tratamiento de las heridas crónicas (DOWSETT et al., 2005).

**Biológico (larvaterapia):** Las larvas se alimentan de tejidos muertos y bactericidas excretados que disminuyen la carga microbiana de la herida sin comprometer el tejido de granulación sano, y que así inhiben la formación de biofilms (FONSECA, 2011; Justiniano, 2010; Pedro et al., 2012). A pesar de ser un método rápido y eficiente para la remoción de fibrina y otros desechos de la herida, no todos los pacientes aceptan este método (DOWSETT et al., 2005).

*Adaptado: Pinto, 2016*

Otra estrategia para reducir la carga microbiana es el uso de oxigenoterapia hiperbárica que promueve el suministro de oxígeno en heridas que presentan hipoxia tisular e infección y, por lo tanto, contribuye a su tratamiento (GOMES, JESÚS, 2012, LÖNDAHL et al., 2010).

Es importante destacar que ningún método de limpieza o desbridamiento puede eliminar el biofilm definitivamente. Se produce una desestabilización y la acción de los antimicrobianos se vuelve más eficaz contra el proceso de recuperación del biofilm, logrando eliminar células planctónicas que se disgregaron mecánicamente (tardando 24 horas para el restablecimiento), momento crítico para actuar con éxito en el tratamiento de estas heridas (intervención y tratamiento) (FONSECA, 2011; MANCL et al. 2013).

#### ACCIONES DE PRODUCTOS ANTIBIOFILM

La terapia combinada con apósitos tópicos impregnados con antisépticos puede ser ventajosa y pueden contribuir a una respuesta satisfactoria en la evolución de las heridas, pudiendo contribuir también para la prevención de infecciones como método profiláctico asociado a antimicrobianos (sistémicos y tópicos) y a otras medidas cuando es el caso de las heridas más complejas (JUSTINIANO, 2010, LEAPER et al., 2012).

#### ANTISÉPTICOS TÓPICOS CON ACCIÓN BACTERICIDA

**Plata:** agente antiséptico que ejerce actividad antimicrobiana sobre focos bacterianos. La plata se une a la pared celular y la desestabiliza, daña las membranas intracelulares y nucleares, adultera las moléculas de ADN y ARN. Aumenta la permeabilidad de la membrana contribuyendo para la acción de antimicrobianos, la producción de especies reactivas al oxígeno (ROS), pueden asociarse a compuestos para actuar en células persistentes y eliminar el biofilm (LEBEAUX; GHIGO; BLOINA, 2014). Existe en el mercado apósitos impregnados con Plata que pueden impedir la infección, la acción de toxinas y biofilm, cuando el equilibrio bacteriano es restablecido, su uso puede ser suspendido, porque puede ser tóxico y obstaculizar la cicatrización (LEAPER et al., 2015; SANTOS et al. (en el caso de las mujeres).

**Yodo:** indicado para heridas crónicas con exudado, pues controla la carga microbiana, penetra en biofilms, actúa contra la producción del material polimérico, puede ser usado en la supresión del biofilm y no causa daño en el huésped por presentar baja toxicidad. Adultera las proteínas, inactiva las enzimas, los fosfolípidos y las estructuras de la membrana que impiden las conexiones de hidrógeno con los aminoácidos. Sin embargo, en las heridas exudativas queda rápidamente más inactivo lo que puede llevar a la reconstitución del biofilm (BIGLIARDI, et al, 2017).

**Polihexametileno biguanida o polihexanida (PHMB):** es un polímero sintético similar a los péptidos antibacterianos (AMP) sintético (antiséptico del mismo grupo de la clorhexidina).

Reduce la formación de biofilm pues penetra en la célula e inactiva la síntesis de ácidos nucleicos. Se considera que PHMB actúa quebrando la capa lipopolisacárica (LPS) de la pared celular de las bacterias (a través de la interacción electrostática con la bacteria), causando ruptura de la membrana celular, provocando el extravío del citoplasma, con pérdida de componentes fundamentales para la replicación celular, y consecuentemente la muerte del microorganismo - acción bactericida. No provoca resistencia y no tiene toxicidad (LEAPER et al., 2012, SANTOS et al., 2012a).

En la actualidad existe una asociación con la betaína, un surfactante que interfiere en el biofilm (interfiere en la producción de homoserina lactona (factor de virulencia) y en el QS (SANTOS et al., 2012a, SANTOS et al., 2012b).

**Miel:** actúa en varias fases del desarrollo del biofilm, inhibiendo la mitosis celular. En el caso de los macrófagos, se incrementa la osmolaridad y el contenido de glucosa, estimula la acción de los macrófagos, disminuyendo el aporte de agua a las bacterias, determina la consiguiente deshidratación (LEAPER et al., 2012; PEDRO et al., 2012; STEINBERG et al., 2011; ).

Tiene como ventaja actuar en cualquier especie bacteriana y no provocar resistencia, reduce la inflamación por proteger los tejidos íntegros de los efectos antioxidantes (ROS) y disminuye el olor. La miel interactúa con los biofilms. Una concentración de miel superior al 10% (w / v) previene la formación de biofilms y un porcentaje superior al 40% (w / v) permite su destrucción (de biofilms constituidos a lo largo de un período de 24 horas) (SANTOS et al. al., 2012a)

#### OTROS PRODUCTOS ANTIBIOFILM ACTÚAN SOBRE LA ADHESIÓN EVITANDO LA FORMACIÓN DE BIOFILM

**Lactoferrina:** es un componente de la inmunidad innata que se encuentra en fluidos corporales y actúa como un quelante del hierro. La lactoferrina bloquea la capacidad de la bacteria para adherirse a la superficie por disminuir la disponibilidad del hierro, impide la formación de biofilms, por comprometer la adhesión irreversible y la formación de microcolonias (AMMONS,2010; LEBEAUX; GHIGO; BELOINA, 2014).

**Xilitol:** interfiere con la formación del biofilm, dado que comprueba el desarrollo de la matriz y perjudica el espesamiento de la pared celular en las bacterias Gram positivas. También se ha demostrado que el xilitol, en combinación con la lactoferrina y plata iónica o con el yodo, tiene propiedades importantes antibiofilm (AMMONS, 2010; RHOADS, 2008;).

**Galio:** perturba los procesos que dependen del hierro (Fe) (no logran distinguir  $Ga^{3+}$  de  $Fe^{3+}$ ). De esta forma las bacterias no utilizan el Fe disponible (PEDRO et al., 2012). El Galio tiene propiedades similares al Fe, por lo tanto, puede inhibir procesos dependientes de Fe que son esenciales para el crecimiento bacteriano, interfiriendo con el desarrollo de biofilms (RHOADS et al, 2008, SYNDER et al, 2017).

**EDTA:** el ácido etilendiamino tetra acético es un compuesto orgánico utilizado como agente quelante, disminuyendo la disponibilidad del Fe. Presenta un efecto bactericida e impide la fijación de las bacterias (RHOADS et al., 2008). Promueve la dispersión de las células del biofilm, lisis celular y ayuda en la acción antimicrobiana cuando se asocia a otras sustancias (LEBEAUX; GHI- GO; BELOINA, 2014).

Inhibición de la biosíntesis del c-di-GMP. La inhibición de biosíntesis de c-di-GMP por diguanilato ciclasa es también prometedora, por mantener la bacteria en el estado de vida planctónica (LEBEAUX; GHI- GO; BELOINA, 2014).

#### AGENTES ANTIBIOFILMS EN BIOFILMS FORMADOS Y MADUROS

**Inhibidores del Quorum Sensing (QS):** interfieren en la formación del biofilm. Al impedir la acción del QS, proporcionan métodos alternativos para el tratamiento de infecciones por biofilms y si se utilizan como adyuvante en la administración de antimicrobianos pueden aumentar la susceptibilidad de las bacterias. Es poco probable desarrollar resistencia (LEBEAUX; GHIGO; BELINA, 2014).

**Bacteriófagos:** son virus que infectan bacterias, utilizan la bacteria para reproducirse. Por lo tanto, logran eliminar el biofilm producido por las bacterias causantes de las infecciones (SYNDER et al, 2014, LEBEAUX, GHIGO, BELOINA, 2014).

**Tratamiento ultrasónico:** aumenta la permeabilidad celular de las células bacterianas y puede mejorar la penetración de los agentes antimicrobianos dentro del biofilm, debido a la fragmentación física de las barreras del biofilm (BIRKERHAWER et al, 2015).

# 1a RECOMENDACIÓN BRASILEÑA PARA EL MANEJO DE BIOFILM EN HERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS. 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

**Enzimas que degradan la matriz:** DNasa I,  $\alpha$ -amilasa y dispersina B. La DNasa I modifica la forma del biofilm, permitiendo la penetración de los antibióticos. La  $\alpha$ -amilasa no sólo inhibe la formación del biofilm como es eficaz en la degradación de biofilms maduros. La dispersión B degrada el exopolisacárido (EPS). El uso concomitante de enzimas con antibióticos que degradan la matriz del biofilm es altamente eficaz para la remoción de biofilms, llevando la dispersión de los microorganismos (PEDRO et al., 2012) (LEBEAUX, GHIGO, BELOINA, 2014).

**Cloruro de Dialquil Carbamoil (DACC):** este compuesto realiza captura de bacterias, hongos y biofilms por medio de un principio físico simple de interacción hidrofóbica. Se produce una atracción entre microorganismos de forma irreversible para la trama del DACC, a cada remoción del apósito, los microorganismos son removidos de forma segura, permitiendo la retirada mecánica de los biofilms sin la necesidad de la ruptura de la capa extracelular polimérica (COOPER, JENKINS, 2016).

## TERAPIAS ALTERNATIVAS CON ACCIÓN ANTIBIOFILM

**Ácidos Grasos Esenciales** - Se han utilizado como propuesta terapéutica, existe un interés en las propiedades antimicrobianas de estos compuestos, principalmente en células planctónicas y en la formación de biofilm. Estos compuestos fueron capaces de destruir biofilms formados con bacterias Gram negativas y Gram positivas (GARCÍA-SALINAS et al, 2018).

**Campo magnético** - Tipos de campos magnéticos son usados por causar disturbios en las estructuras microbianas y acaecen daños permanentes en las membranas celulares, basados en procedimientos de laboratorio como la electroporación en bacterias. Con el fin de mejorar la acción de antisépticos y antimicrobianos, campos electromagnéticos rotatorios pueden ser utilizados para destruir biofilms e impedir su formación (JUNKA et al, 2018).

**Aminoácidos (triptófano)** - Inhibe la formación de biofilm, permite dispersión de las células de dentro del biofilm maduro y permite la acción de agentes antimicrobianos, pues aumenta el número de células planctónicas. Por lo tanto, el uso de aminoácidos como el triptófano puede ser útil cuando el aminoácido se integra a los apósitos para inhibir la formación de biofilms (BIRKERHAWER et al, 2015).

## Cuadro 2 - Agentes Anti-biofilm

AGENTES	MECANISMO DE ACCIÓN EN BIOFILME
LACTOFERRINA	Evita la fijación irreversible y tiene afinidad con el hierro.
ÁCIDO ETILENODIAMINO-TETRACÉTICO	Limita a fijación y posee afinidad con el hierro.
	Impide la formación de la matriz extracelular; Impide el espesamiento de las paredes de las células en bacterias Gram-positivo.
XILIT	
OL	
GÁLIO	Interfiere el metabolismo del hierro.
DISPERSINA B	Actúa a nivel de la matriz extracelular.
SURFACTANTES PHMB	Baja tensión superficial inducida por el surfactante ayuda en la remoción de detritos y bacterias.
CLORETO DE DIALQUIL	
	Reduce la carga de la herida, bacteriostática. Remueve biofilms maduros.
CARBAMOIL (DACC)	
MEL	Bactericida de largo espectro, contra 80 especies de microorganismos
PRATA	Actúa en el metabolismo y en varios objetivos bacterianos, es bactericida
IODO	Amplio espectro antimicrobiano y penetra en el biofilm.



**Nanopartículas** - Surgen como nuevas alternativas para el tratamiento de las heridas crónicas con biofilm. En la última década, las nanopartículas con actividad intrínseca antimicrobiana han sido desarrolladas para tratar infecciones de heridas con biofilm. Esta estrategia aumenta la permeabilidad de estas partículas en la matriz del biofilm, puede tener un potencial terapéutico y controlar estas infecciones (KIM, 2016).

#### PRODUCTOS ANTIBIOFILM CON ACCIONES DESCONOCIDAS

**Cranberry**- El arándano (*Vaccinium macrocarpon*) es un fruto que ha sido utilizado como método alternativo natural de profilaxis, pues inhibe la adhesión bacteriana al epitelio del tracto urinario, dificultando proliferación y reproducción. Por lo que todavía no se ha utilizado en las heridas, aunque tenga acción antibiofilm. Los estudios también muestran la acción del arándano en modelos de biofilm de *Pseudomonas aeruginosa* en infecciones del tracto urinario, pareciendo actuar también en el sistema quorum-sensing (HARJAI, GUPTA, SEGHAL, 2014)

**N-acetilcisteína**- En el método alternativo al uso de antimicrobianos, este compuesto también impide la adhesión bacteriana al endotelio del tracto urinario. Sin embargo, no se han reportado estudios en heridas (PALLESCHI et al, 2017).

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMONS, M.C.B. Anti-Biofilm Strategies and the Need for Innovations in Wound Care. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, v. 5, p. 10-17, 2010.

BIGLIARDI, P. L. et al. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *International Journal of Surgery*. V. 44, p. 260-268. 2017.

BRANDENBURG, K. S. et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on wound dressings, v. *Wound Repair Regen*. v. 23(6), p. 842-854, 2015.

COOPER; R., JENKINS; L..Binding of two bacterial biofilms to dialkyl carbamoyl chloride (DACC)-coated dressings in vitro. *J Wound Care*. v.2, p.78-82. 2016

DOWSETT, C., NEWTON, H. Wound bed preparation: TIME in practice. *Wounds UK*, v.1, p. 58. 2005.

FONSECA, A. P. Biofilms in wounds: An unsolved problem? *EWMA Journal*, v.1, p. 10-23.2011

GARCÍA-SALINAS, S. et al. Evaluation of the antimicrobial activity and cytotoxicity of different components of natural origin present in essential oils. *Molecules*, v. 23, p.1-18. 2018.

GOMES, C., JESUS, C. Benefits of the Application of Hyperbaric Oxygen Therapy in Wound Healing of Lower Extremity. *Journal of Aging and Innovation*, v.1, p. 40-47. 2012

HARJAI, K., GUPTA, R. K., SEGHAL, H. Attenuation of quorum sensing controlled virulence of *Pseudomonas aeruginosa* by cranberry. *Indian J Med Res*. v.139, p. 446-453. 2014

JUNKA, A. F., et al. Application of rotating magnetic fields increase the activity of antimicrobials against wound biofilm pathogens.

*Scientific Reports*.v.8, p.1-12.2018.

JUSTINIANO, A. Feridas crônicas - Fisiopatologia e Tratamento. *Cadernos de Saúde - número especial infecção associada à prática de cuidados de saúde*, v. 3, p. 69-75. 2010.

KIM, M. Nanoparticle-based therapies for wound biofilm infection: opportunities and challenges. *IEEE Trans Nanobioscience*. v. 15, p. 294-304. 2016.

LEBEAUX, D.; GHIGO, J.; BELOINA, C. A. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. v. 78, p. 510-543, 2014.

LÖNDAHL, M. et al. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*, v.33, p. 998-1003. 2010.

MANCL, K. A., KIRSNER, R. S., AJDIC, D. Wound biofilms: lessons learned from oral biofilms. *Wound Repair and Regeneration*, v. 21, p. 352-362.2013

PALLESCHI, G. et al., 2017.Prospective study to compare antibiofilm versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamics investigation. *Arch Ital Urol Androl*. V. 31, p.45-50. 2017.

PEDRO, I., SARAIVA, S. Intervenções de enfermagem na gestão de biofilmes em feridas complexas. *Journal of Aging and Innovation*, v.1, p. 77-88. 2012.

PINTO, G. P. N. M. Biofilme e Feridas Crônicas. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa. P.6-84. 2016.

PHILLIPS, P. L., WOLCOTT, R. D., FLETCHER, J., et al. Biofilms made

easy. *Wounds International*, v.1, p. 1-6. 2010.

# 1a RECOMENDACIÓN BRASILEÑA PARA EL MANEJO DE BIOFILM EN HERIDAS CRÓNICAS Y COMPLEJAS.

## 2018

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENFERMAGEM EM FERIDAS E ESTÉTICA - SOBENFEE

RHOADS, D. D.; WOLCOTT, R. D.; PERCIVAL, S. L. Biofilms in wounds: management strategies. *J. Wound Care*. v. 17, p. 502-508, 2008.

SANTOS, V. et al. Identification and treatment of infection on complex wounds. *Journal of Aging and Innovation*, v.1, p. 48-64, 2012a.

SANTOS, V. et al. Chronic Wounds Cleansing: Evidence Based Approach. *Journal of Aging and Innovation*, v.1, p. 53-61, 2012b. STEINBERG, J., SIDDIQUI, F. The chronic wound and the role of biofilm. *Podiatry Management*, v.30, p. 181-190. 2011

### CONCLUSIÓN

La actuación sobre el biofilm se muestra como un factor de gran relevancia clínica para el tratamiento de las heridas crónicas y complejas. La presencia del biofilm en las heridas refleja una serie de desdoblamientos indeseables relacionados con la dificultad en el manejo de las lesiones, tales como aumento de los niveles de infección y la resistencia a las sustancias antimicrobianas, entre otros. Cabe destacar que las consecuencias clínicas oriundas de la presencia del biofilm provoca el aumento del coste del tratamiento de los pacientes con estas lesiones. La utilización de los procedimientos y sustancias adecuadas para el manejo de los biofilms pueden proporcionar la reducción de la carga microbiana y contribuir a la mejora del estado del paciente. A pesar de la microscopia especializada, no estar disponible y accesible en las unidades asistenciales, se reconoce un método más confiable para confirmar la presencia de biofilm microbiano.

Aunque ya existen evidencias científicas relacionadas con la formación y las consecuencias del biofilm, el desarrollo de más investigación experimental en laboratorio y clínicas relacionadas con el tema contribuirá a la construcción de nuevos conceptos y mejores conductas relacionadas con las mejores prácticas para el manejo del biofilm en las heridas.

*A Sociedade Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética, a la vez, quisiera agradecer a B.Braun Brasil por el apoyo y asociación en el desarrollo de investigaciones y formulaciones de materiales técnico-científicos necesarios para la construcción de mejores prácticas profesionales para el manejo de las personas que lo necesitan.*



B. Braun Brasil | OPM  
Av. Eugênio Borges 1092, Arsenal | 24751-000 | São Gonçalo | RJ |  
Brasil S.A.C: 0800 0227286 | [www.bbraun.com.br](http://www.bbraun.com.br)



Siga a B. Braun nas Redes Sociais:



/bbraunbrasil | /bbraunbrasil | @bbraunbrasil