

APROXIMACIÓN A LA IMPORTANCIA DEL BIOFILM EN LAS HERIDAS CRÓNICAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

APPROACH TO THE IMPORTANCE OF BIOFILM IN CHRONIC WOUNDS. LITERATURE REVIEW

Autores:  Araceli Sara Temprano-Andrés ⁽¹⁾,  Silvia Martínez-Antón⁽¹⁾.

(1) Enfermera (BSN, RN). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud.

Contacto: saratemprano8@gmail.com

Fecha de recepción: 07/02/2020
Fecha de aceptación: 01/03/2020

Temprano-Andrés AS, Martínez-Antón S. Aproximación a la importancia del biofilm en las heridas crónicas. Revisión bibliográfica. *Enferm Dermatol.* 2020; 14(39): 23-28. DOI: 10.5281/zenodo.3714089

RESUMEN:

Objetivo: Profundizar en la influencia del biofilm en las lesiones crónicas, conocer los métodos disponibles para su diagnóstico y analizar las opciones de tratamiento existentes.

Metodología: Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos originales, guías de actuación, protocolos y recomendaciones en inglés, francés y español empleando fuentes de información secundarias. Se acotó la fecha de publicación a los últimos 10 años para obtener información actualizada, incluyéndose algunas referencias más antiguas dada su relevancia.

Resultados: El biofilm o biopelícula es una forma de crecimiento de los microorganismos (generalmente bacterias) determinada por agruparse éstos en forma de colonias y excretar una matriz de exopolisacáridos que confiere a la biopelícula una resistencia aumentada contra los tratamientos antimicrobianos y frente a las defensas del hospedador. La presencia del biofilm en las heridas provoca un incremento del tiempo de curación, contribuyendo a su cronicidad.

Conclusiones: El manejo de las heridas crónicas con biofilm es un desafío para los profesionales de la salud, ya que si los cuidados no son los adecuados se puede ralentizar aún más el periodo de cicatrización de la herida generándose en el lecho lesional un estado inflamatorio crónico. Pese a que se han incrementado los estudios acerca del manejo del biofilm, continúa existiendo escaso consenso sobre herramientas para su diagnóstico y estrategias que contribuyan a su eliminación.

Palabras clave: Biopelículas, Diagnóstico, Tratamiento, Heridas y Lesiones.

ABSTRACT:

Objective: To go in depth in the biofilm influence above chronic wounds, to know diagnostic methods and to analyses different treatment options.

Methodology: A bibliographic review has been developed based on original articles, handbooks, protocols and recommendations in English, Spanish and French, using secondary information sources. The date of publication was restricted to the last 10 years in order to obtain updated information, including some older references due to their relevance.

Results: Biofilm is a growth form of microorganisms (bacterias usually) in which these come together forming colonies. Furthermore, microorganisms excrete an exopolysaccharide matrix that bestow biofilm an increased resistance against antimicrobials and against host defences. Biofilm in wounds causes a rise in healing time, contributing on injuries chronicity.

Conclusions: The management of chronic wounds colonized by biofilm constitutes a challenge for health professionals, because if the care is not adequate it can further slowdown the healing period and generate a chronic inflammatory state in the wound bed. Despite biofilm studies has increased, there is paltry consensus about diagnosis and management strategies.

Keywords: Biofilms, Diagnosis, Therapy. Wounds, Injuries.

INTRODUCCIÓN:

Las heridas crónicas se erigen como uno de los principales problemas asistenciales, por el elevado gasto económico y de recursos que suponen así como por la disminución de la calidad de vida que generan en pacientes y cuidadores y la importante morbilidad que llevan asociada⁽¹⁾.

Se consideran heridas crónicas aquellas lesiones que no alcanza una curación completa en 6 semanas o bien no responden adecuadamente a un cambio en el tratamiento⁽²⁾. Las heridas crónicas están siempre contaminadas o colonizadas por gérmenes, por lo que un correcto manejo de la carga bacteriana influirá de manera directa en el proceso de cicatrización⁽³⁾.

Bajo el concepto de herida crónica se engloban varios tipos de lesiones; así se consideran heridas crónicas las úlceras por presión, úlceras de la extremidad inferior, las úlceras venosas y arteriales, las lesiones de pie diabético y las úlceras neoplásicas⁽¹⁾.

Se define como biofilm o biopelícula aquella estructura compleja formada por microorganismos vivos que se adhieren al lecho de la lesión. Estos microorganismos forman una asociación protegida por una matriz que escuda a la comunidad bacteriana frente a las defensas del hospedador y de la mayoría de los agentes antimicrobianos⁽⁴⁾.

La evidencia indica que entre el 60% y el 100% de las heridas crónicas muestran presencia de biofilms al menos en alguna zona del lecho lesional, frente al 6% de las heridas consideradas como agudas⁽⁴⁾. La presencia de biofilm es, en sí misma, un factor predisponente a la cronificación de la lesión, ya que ralentiza la evolución y cicatrización de las heridas.

El cuidado de las heridas que presentan biofilms es un reto para los profesionales de la salud fundamentalmente por el papel que el biofilm ejerce en la resistencia a la antibioterapia, ya que es capaz de conferir a las colonias de bacterias una resistencia a los tratamientos convencionales que supera en hasta 500 veces la habitual⁽⁵⁾.

Así, el objetivo principal de esta revisión bibliográfica fue profundizar en la importancia del biofilm en la cicatrización de las lesiones crónicas. Los objetivos secundarios fueron conocer los métodos disponibles para su diagnóstico y analizar las opciones de tratamiento existentes.

METODOLOGÍA:

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han consultado diversos protocolos, estudios observacionales y de casos y controles, además de monografías, protocolos y guías de actuación o artículos de revistas científicas obtenidos a través de bases de datos relacionadas con el área de la salud.

Así, se ha recurrido a las siguientes: Dialnet, Cuiden, PubMed, Cuiden Plus, Scopus, National Center for Biotechnology Information y el motor de búsqueda Google académico. Del mismo modo, se ha consultado la biblioteca virtual biomédica (SCIELO).

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo combinando los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH) a través de los operadores booleanos AND, OR y NOT. Las palabras utilizadas para la búsqueda fueron: "biopelículas" "heridas y lesiones" "diagnóstico" y "terapia".

Los criterios de inclusión aplicados han sido los siguientes: documentos con acceso a texto completo, en español, inglés y francés, con una antigüedad máxima de 10 años. Este último requisito ha sido eliminado en aquellos documentos que contenían información relevante para la realización de este trabajo, siempre que dicha información no se hubiese quedado obsoleta por los avances científico-técnicos. Así, se han empleado 6 referencias con una antigüedad superior a la anteriormente indicada.

Tras la lectura de los resúmenes o los textos completos que se adaptaban a los criterios de inclusión fueron descartados aquellos documentos que se encontraban duplicados.

Se obtuvieron, finalmente, un total de 132 referencias, de las que se han empleado 28 para la redacción de este documento.

RESULTADOS:

Se denomina biopelícula o biofilm a un conglomerado de microorganismos (frecuentemente bacterias) que se adhieren al lecho de la lesión. Estos microorganismos están embebidos en una estructura polimérica compuesta fundamentalmente por ADN extracelular, polisacáridos y proteínas que les confiere resistencia ante el huésped y ante los tratamientos externos^(2,6).

El proceso de formación del biofilm puede describirse de la siguiente manera: la formación de las biopelículas comienza cuando una bacteria en estadio planctónico (bacterias individuales, de libre flotación⁽⁶⁾) se anexa de manera reversible a una superficie susceptible^(6,7,8). Una vez se ha producido la unión a la superficie, las bacterias comienzan a multiplicarse emitiendo señales químicas (autoinductoras) que favorecen la comunicación intercelular⁽⁹⁾ dando lugar a la formación microcolonias. De manera sincrónica, la unión a la superficie colonizada se transforma en un proceso irreversible^(2,8), y las bacterias comienzan a generar una barrera polimérica extracelular que rodea a la propia colonia incrementando su resistencia a la inmunidad del huésped y al tratamiento antimicrobiano. La fase final de la germinación de un biofilm está determinada por la dispersión celular. Una vez la biopelícula adquiere un tamaño que le impide continuar creciendo y alimentándose, algunas células o grupos de ellas comienzan a desprenderse y desplazarse, adquiriendo de nuevo la forma planctónica y dando lugar a un nuevo ciclo de formación de biofilms^(8,9).

La presencia de biofilms ha demostrado ser beneficiosa en múltiples aspectos de la vida humana⁽⁸⁾: se ha demostrado presencia de biopelículas sobre la superficie dentaria que ejercen un papel protector frente a la colonización por otros microorganismos patógenos, el biofilm presente en la vagina evita también la colonización por agentes exógenos⁽¹⁰⁾ e incluso desempeñan un importante papel en algunos procesos de depuración del agua⁽¹¹⁾.

Sin embargo, la existencia de las biopelículas se está erigiendo como un reto para los profesionales de la salud, ya que provoca la ralentización del proceso de curación de las heridas, ocasionando frecuentemente la cronicación de las mismas.

Esto ha provocado un aumento del interés en los procesos de formación del biofilm y la realización de numerosos estudios acerca de su abordaje. A pesar de este interés creciente, aún existe una exigua evidencia sobre los métodos adecuados para el diagnóstico, tratamiento y eliminación del biofilm.

Empíricamente, hay una serie de datos que nos permiten suponer la presencia de biopelículas en una lesión: retraso en la cicatrización, fracaso de la antibioterapia, tejido de granulación débil, infección superior a 30 días o presencia de material gelatinoso en la superficie de la herida que, a pesar de ser eliminado

con la limpieza de la misma, vuelve a formarse con rapidez⁽¹²⁾.

No existe una prueba diagnóstica de referencia que permita identificar la presencia de biofilm en las heridas, y tampoco se dispone de biomarcadores cuantificables⁽⁴⁾, sin embargo, la evidencia señala que la obtención de muestras para el ulterior estudio microbiológico pueden contribuir a un adecuado diagnóstico del biofilm⁽¹³⁾. Las técnicas de recogida de muestras incluyen la biopsia de la lesión o bien la recogida mediante hisopo o torunda, mas no existe consenso acerca de cuál de los dos procedimientos es más adecuado⁽¹³⁾.

Percival et al⁽¹¹⁾ proponen en 2005 un algoritmo para la detección y tratamiento del biofilm sin la necesidad de toma de biopsias, tal y como se muestra en la **Figura 1**. Dicho algoritmo se apoya en una serie de preguntas y el modo de proceder se basa en la respuesta a las mismas. Así, si la respuesta es "Sí" se pasaría a la siguiente pregunta, y si la respuesta es "No" habrían de seguirse los cuidados estándar

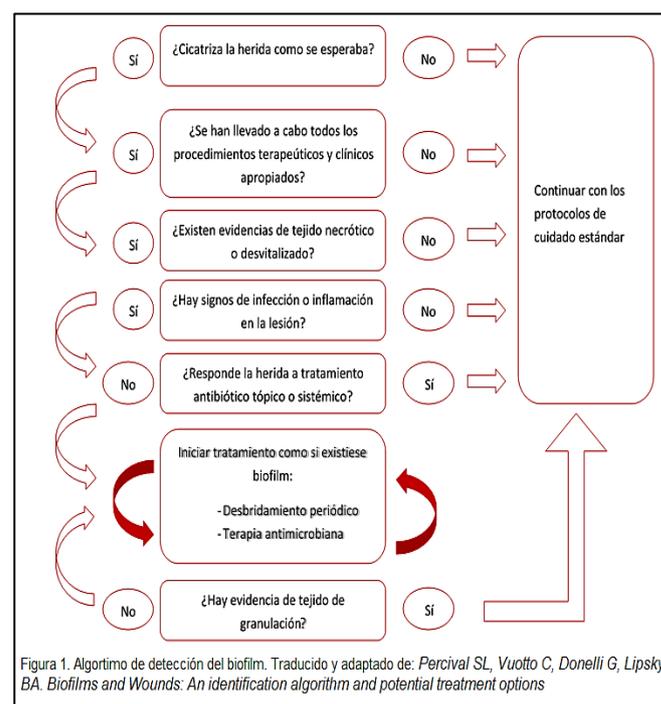


Figura 1. Algoritmo de detección del biofilm. Traducido y adaptado de: Percival SL, Vuotto C, Donelli G, Lipsky BA. Biofilms and Wounds: An identification algorithm and potential treatment options

En cuanto a las técnicas de laboratorio, parece innegable que es menos recomendable la realización de cultivos convencionales que el empleo de técnicas moleculares (que, además, son combinables entre sí)^(13,14).

Estas técnicas pueden efectuarse sobre gran parte de las muestras, y posibilitan la identificación de agentes microbianos en muestras que han dado resultado negativo en los cultivos, ya sea por el uso de antibio-

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

terapia anterior o bien por la presencia de microorganismos no detectables mediante dichos métodos (algunos estudios indican que sólo el 5% de las especies bacterianas son aislables a través de los cultivos) ⁽¹⁵⁾.

Actualmente, las técnicas más empleadas incluyen la pirosecuenciación, las PCR cuantitativas o de genes ARN ^(13,15).

Una vez corroborado el diagnóstico de infección por biofilm es necesario instaurar una pauta para su tratamiento.

La base primordial del abordaje de las heridas con biopelículas será la limpieza, desbridamiento y protección de las mismas, con el propósito de reducir la carga microbiana y de impedir la génesis de nuevos biofilms.

La evidencia sugiere que para un correcto manejo de las heridas colonizadas con biofilm han de tenerse en cuenta las diferentes etapas de desarrollo del mismo, de manera que el objetivo fundamental será la alteración física del biofilm mediante el desbridamiento y/o limpieza combinado con el empleo de agentes antimicrobianos como el polihexametileno de biguanida (PHMB) o la plata. ⁽⁴⁾

Se está, asimismo, investigando en el empleo de diferentes fármacos que obstaculizan las fases de desarrollo de las biopelículas y son coadyuvantes a los agentes antimicrobianos ⁽⁴⁾ entre los que se incluirían el xilitol, la lactoferrina, el ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), galio, Dispersin B, los agentes bacteriófagos, la miel o los agentes inhibidores de la detección de quórum ^(4,7,16).

El desbridamiento de una herida es la eliminación del tejido no viable de la misma y ha de realizarse siempre teniendo en cuenta la tolerancia del individuo y las características de la lesión.

La evidencia científica actualmente indica que la combinación de polihexanida con la betaína es eficaz para el desbridamiento autolítico, habiendo demostrado estos componentes mejores resultados en cuanto a evoluciones de las heridas y reducción en los signos inflamatorios de las mismas ⁽⁴⁾.

Una vez realizada la limpieza y desbridamiento de la lesión, la bibliografía coincide en el uso de agentes antimicrobianos con el fin de impedir la nueva formación

de biofilms mediante productos como la miel, el ácido acético, el yodo, la plata, el PHMB, el peróxido de hidrógeno o el empleo de aceites esenciales ^(4,6,9,16).

El empleo de la miel como agente biocida tópico está ampliamente documentado en la literatura científica. Así, a pesar de que se desconoce cuál es concretamente su mecanismo de acción dada la complejidad de su composición ⁽¹⁶⁾, sus propiedades antibacterianas se atribuyen a su hipertonía (deshidrata los microorganismos ocasionando su destrucción y ayudando a conservar un apropiado grado de humedad en el lecho de la lesión), a la constante excreción de peróxido de hidrógeno (tóxico para los microorganismos) y a su pH ácido que impide el crecimiento bacteriano ^(17,18).

La miel actúa frente a cualquier cepa bacteriana y no genera resistencias, además, contribuye a la reducción de la inflamación y disminuye el olor ⁽⁹⁾.

La actividad del ácido acético (vinagre) frente a los microorganismos se debe a que éstos absorben sustratos fundamentales ⁽¹⁹⁾.

A pesar de que la literatura parece incidir en la no aplicación del ácido acético por el riesgo de provocar quemaduras químicas ⁽²⁰⁾, existen estudios que señalan que en concentraciones en torno al 1% no es tóxico para el tejido y es efectivo frente a biofilms formados por *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* ⁽²¹⁾.

El empleo de los compuestos yodados povidona yodada y yodo cadexómero ha demostrado actividad antibacteriana contra las biopelículas de *Pseudomonas* y *Staphylococcus aureus*, sin embargo, existe cierta controversia respecto al uso de la povidona yodada en heridas abiertas, puesto que algunos datos parecen apoyar su toxicidad frente a fibroblastos y queratinocitos ⁽²²⁾.

La plata en su forma iónica ha demostrado ser efectiva para la prevención de la formación de las biopelículas, así como para la destrucción de las mismas una vez están formadas, ya que contribuye a la desestabilización de la matriz que las rodea ⁽²³⁾.

La eficacia en el tratamiento de las biopelículas mantiene una relación directa con la humedad en la lesión, la concentración de plata en el apósito empleado ⁽⁶⁾, el número de aplicaciones y el tiempo de exposición al apósito elegido.

No se recomienda el empleo de apósitos de plata de manera preventiva ni durante un uso prolongado en el tiempo, ya que pueden provocar toxicidad⁽⁹⁾.

El Polyhexametileno de biguanida (PHMB) es un antiséptico de la familia de las biguanidas eficaz frente a un amplio grupo de microorganismos que interfiere en la formación de biopelículas mediante la inactivación de la síntesis de ácidos nucleicos. Este compuesto carece de toxicidad y no genera resistencia⁽⁹⁾.

Existen, además, otras alternativas para el manejo de las heridas crónicas que presentan biofilm, entre ellas:

- **Terapia con oxígeno hiperbárico:** algunos estudios parecen señalar que el tratamiento de heridas con cámara hiperbárica induce la formación de nuevos vasos sanguíneos, así como el incremento de los fibroblastos, además de producir mejoras en la inmunidad del individuo⁽²⁴⁾, las evidencias sugieren además que el oxígeno hiperbárico puede eliminar el biofilm⁽²⁵⁾. De esta manera, está indicado su uso como coadyuvante a los tratamientos habituales, ya que reduce el período de curación, así como la aparición de complicaciones⁽²⁵⁾.
- **Terapia fotodinámica:** el procedimiento se basa en la administración de un producto fotosensible que será captado por las células diana. Una vez transcurrido el denominado período de incubación, se irradia la zona con una longitud de onda absorbible por el agente fotosensible^(26,27). Al conseguirse la fotoactivación del producto, se desencadenan una serie de reacciones que provocan el daño oxidativo de la pared celular de los micro-organismos, así como la destrucción de las membranas lipídicas y ácidos nucleicos⁽²⁷⁾. La bibliografía coincide en que los biofilms jóvenes son más fáciles de tratar mediante esta terapia que los biofilms maduros⁽²⁸⁾.
- **Presión negativa:** consiste en la curación de las lesiones empleando un apósito de poliuretano. Este método permite la reducción del exudado de la herida de forma que se reduce el riesgo de colonización y desarrollo de biopelículas. Estimula además el flujo sanguíneo y disminuye la inflamación, incrementando a largo plazo el período entre desbridamientos. La evidencia indica que esta técnica puede postularse como un procedimiento eficaz en la minimización de las infecciones en heridas crónicas⁽²⁴⁾ así como en la prevención del desarrollo de biopelículas en el lecho lesional⁽²⁸⁾.

Se han realizado análisis sobre otras alternativas de tratamiento del biofilm mediante la utilización de aceites esenciales, ultrasonidos, los grupos cuaternarios de amonio o el cadexómero yodado, sin embargo, los estudios aún son escasos y no permiten la extracción de resultados concluyentes.

DISCUSIÓN:

El manejo y cuidado de las lesiones consideradas crónicas implica un importante desafío para los profesionales de la salud en general y para el colectivo enfermero en particular.

Los diferentes motivos que pueden conducir a la cronificación de la lesión, así como el elevado número de productos destinados a su tratamiento y la falta de consenso respecto a las pautas de actuación, dan lugar a una gran variabilidad en los cuidados enfermeros en el manejo de este tipo de heridas.

A pesar de que la evidencia indica que los biofilms ostentan un rol fundamental en la cronificación de las heridas, queda patente que es necesario avanzar y continuar investigando.

El diagnóstico de las biopelículas es complejo, y ha de abarcar tanto los signos clínicos como los datos microbiológicos desde una perspectiva multidisciplinar e integral, sin olvidarnos de las repercusiones que la lesión genera en el paciente y en su calidad de vida.

Una vez establecido el diagnóstico es necesario establecer unas pautas de actuación para proceder al tratamiento y eliminación del biofilm, para ello habrá de realizarse una valoración integral del paciente, teniendo en cuenta su entorno, apoyo familiar, estado psicosocial y la existencia de otros problemas o enfermedades que puedan influir en nuestro modo de intervenir.

Es necesario aceptar que existe una gran diversidad de apósitos, geles y preparados para el tratamiento del biofilm, pero ha de ser el profesional quién, manteniéndose al día de los avances científicos establezca un tratamiento que ha de ser multifactorial e individualizado.

Dicho tratamiento estará apoyado en tres pilares: prevención frente a la formación de biofilm, eliminación de las biopelículas ya formadas (mediante la limpieza y desbridamiento de la herida) y la prevención frente a la formación de nuevo biofilm.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Es importante continuar avanzando e investigando en el terreno de las heridas crónicas con biofilm, puesto que a pesar de que es una materia que cada vez está cobrando más importancia queda patente que se trata de un campo muy amplio en el que existe un exiguo consenso.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

Las autoras declaran la ausencia de cualquier conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA:

- Lorenzo Hernández MP, Hernández Cano RM, Soria Suárez MI. Heridas crónicas atendidas en un servicio de urgencias. *Enferm Glob*. 2014; 13(35):23-31.
- Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Heridas crónicas, biofilm y la importancia del desbridamiento. Argentina: SIIC; 2018.
- Cacicedo González R, Castañeda Robles C, Cossío Gómez F, Fernández Saiz B, Delgado Uría A, Gómez España MV. Manual de prevención y cuidados locales de heridas crónicas. [Internet] Servicio Cántabro de Salud; 2011.
- Unión Mundial de Sociedades de Cicatrización de Heridas (World Union of Wound Healing Societies, WUWHS), Congreso de Florencia, Documento de Posición. Tratamiento del biofilm. *Wounds International*; 2016.
- Bruce Diamond Hernández JB, Miranda Novales G. Biofilm: ¿Amenaza latente o factor de protección? Estado del arte. *Enf Inf Microbiol*. 2007; 27(1):22-8.
- Sanjuán Sánchez MJ. Revisión sistemática. Estrategias terapéuticas para la gestión del biofilm bacteriano en heridas crónicas. [Trabajo Fin de Grado]. Universidad de Alicante, Facultad de Ciencias de la salud; 2018.
- Nazar CJ. Biofilms bacterianos. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2007; 67(1):161-72.
- Omar A, Wright J, Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial Biofilms and Chronic Wounds. *Microorganisms*. 2017;5(1):9.
- Blank M, Fonseca B, Rama D. 1ª Recomendación brasileña para el manejo de biofilm en heridas crónicas y complejas. Brasil: Sociedad Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética (SOBEN-FeE); 2018.
- Lasa I, Pozo JL, del Penadés JR, Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. *Anales Sis San Navarra*. 2005; 28 (2):163-75.
- 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.
- Serra PG. Estudio de biofilms: formación y consecuencia. [monografía curso]. Escola de Prevenció i Seguretat Integral; 2003.
- Torregrosa Jerez L. Métodos de diagnóstico para la identificación de biofilm en heridas crónicas. Revisión sistemática. [Trabajo Fin de Grado]. Universidad de Alicante. Facultad de Ciencias de la Salud; 2015.
- Mácia MD, Del Pozo JL, Diéz-Aguilar M, Guinea J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones relacionadas con la formación de biopelículas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; (36):375–81.
- Wolcott RD, Gontcharova V, Sun Y, E Dowd S. Evaluation of the bacterial diversity among and within individual venous leg ulcers using bacterial tag-encoded FLX and Titanium amplicon pyrosequencing and metagenomic approaches. *BMC Microbiol*. 2009; 27 (9); 226.
- Rhoads DD, Wolcott RD, Percival SL. Biofilms in wounds: management strategies. *J Wound Care*. 2008; 17(11): 502–8.
- San José Rodríguez JC, San José de León M. La miel como anti-biótico tópico en las úlceras por presión. *Actualización.Medicina Naturista*. 2015; 9(2):93-102.
- 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.
- Percival S, Cutting K. *Microbiology of wounds*. Florida: CRC Press; 2010.
- Ayala Morales F, Rodríguez Gudiel H, Rodríguez Guzman EE . Quemaduras por ácido acético. Caso Clínico y revisión de la literatura. *Rev Med Hondur*. 2017; 85 (3,4): 120-3.
- Bjarnsholt T, Alhede M, Østrup Jensen P, Nielsen AK, Krogh Johansen H, Homøe P et al. Antibiofilm properties of acetic acid. *Adv Wound Care*. 2015; 4(7):363-72.
- Hoekstra MJ, Westgate SJ, Mueller S. Povidone-iodine ointment demonstrates in vitro efficacy against biofilm formation. *International Wound Journal*. 2017; 14(1): 172-9.
- Castrillón Rivera LE, Palma Ramos A, Padilla Desgarenes MC. Interferencia de las biopelículas en el proceso de curación de heridas. *Dermatología Rev Mex*. 2011;55(3):127-39.
- Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. 2017;34(3):599–610.
- Sanford NE, Wilkinson JE, Nguyen H, Diaz G, Wolcott R. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in bacterial biofilm eradication. *J Wound Care*. 2018; 27(1):20–8.
- Mordon S, Martínez-Carpio PA, Vélez M, Alves R, Trelles MA. Terapia fotodinámica (PDT) en piel y estética: procedimiento, materiales y método en base a nuestra experiencia. *Ci. Plást iberolatinoam*. 2012; 38(3): 287-95.
- 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.
- 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.