

## **Artículo de revisión**

# **Estrategias terapéuticas para la eliminación y control del biofilm bacteriano en la ulcera de pie diabético**

**Juan Carlos Arrieta Estrada.**

Doctor en Medicina y Cirugía UNAN MANAGUA. Posgrado en Diabetes UCEM MANAGUA. Máster en Diagnóstico y Tratamiento del Pie Diabético (Universidad Autónoma de Barcelona).

Diplomado en Ortesis Plantares Escuela superior de ortesis y prótesis. MEXICO. Director y fundador de Clínica de Pie Diabético y heridas complejas **MANAGUA – NICARAGUA**

**RESUMEN:** Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura actual enfocada en la eficacia de los distintos agentes terapéuticos locales y en la eliminación y control del biofilm bacteriano en la úlcera diabética. Actualmente se estudian y discuten abordajes terapéuticos entre los que el desbridamiento sigue siendo de gran importancia, así como el empleo de tratamientos que bajo distintos mecanismos eliminan o previenen la reformación del biofilm. Afortunadamente hoy disponemos de nuevas alternativas terapéuticas muy eficaces que los servicios de salud deberían considerar para la reorientación terapéutica en el abordaje de estas úlceras crónicas y así disminuir las amputaciones mayores y menores.

**PALABRAS CLAVE:** *biofilm, pie diabético, antisépticos, antimicrobianos, antibacterianos.*

**ABSTRACT:** In this article, a review of the current literature is carried out, focusing on the effectiveness of the different local therapeutic agents in the elimination and control of bacterial biofilm in diabetic ulcer. Currently, therapeutic approaches are being studied and discussed among which the debridement remains of great importance, as well as the use of treatments that under different mechanisms eliminate the prevention of biofilm reformation. Fortunately, today we have new very effective therapeutic alternatives that health services should consider for therapeutic reorientation in the approach to these chronic ulcers and thus reducing major and minor amputations. The objective of presenting current therapeutic alternatives for patients with ulcer Diabetic with biofilm,

**KEY WORDS:** *biofilm, diabetic foot, antiseptics, antimicrobials, antibacterial.*

## INTRODUCCIÓN.

La úlcera en el pie del paciente diabético es una complicación grave de la diabetes mellitus que de no atenderse a tiempo pone en grave riesgo de pérdida el miembro del paciente, así como la vida misma. Hoy en día los costes para la salud pública para el tratamiento del pie diabético son muy elevados, así como el impacto en la familia, la sociedad y las consecuencias negativas para la vida del paciente.<sup>1</sup>

Los pacientes diabéticos son más propensos a desarrollar colonización poli bacteriana que son formadoras de biofilm en la úlcera de pie diabético. Debido a la fisiopatología de la diabetes, las revisiones científicas hablan de la presencia de biofilm del 60 al 100% de las heridas crónicas. Actualmente se avanza en investigaciones dirigidas al avance en el conocimiento del biofilm bacteriano y el "QUORUM SENSING". Un concepto que engloba todos aquellos mecanismos de comunicación y organización que se da entre las distintas cepas bacterianas que colonizan la herida y forman el biofilm bacteriano, así como el estudio de los distintos agentes antimicrobianos que eliminan el biofilm, evitan su formación o que inhiban el *QUORUM SENSING*.<sup>i</sup>

El tratamiento apropiado para eliminar estas comunidades bacterianas altamente organizadas puede prevenir una evolución negativa de la enfermedad hacia la amputación o la muerte. El conocimiento actual sobre la participación de las biopelículas en las úlceras de pie diabético es discutido, así como la forma en que el entorno circundante influye en la formación y regulación de biopelículas, junto con sus implicaciones clínicas (Alkhatieb, 2018).

Las biopelículas están formadas por comunidades complejas de bacterias incrustadas en una matriz de producción propia de sustancia polimérica extracelular. Esta matriz está compuesta por proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, polisacáridos y otros componentes que confieren la capacidad de las bacterias para adherirse a superficies bióticas o abióticas. El biofilm ofrece algunas ventajas ecológicas y fisiológicas para las bacterias entre ellas la protección física a las bacterias, que evita que los agentes antimicrobianos (desinfectantes y antibióticos) penetren en la compleja estructura de las biopelículas, disminuyendo la concentración del antimicrobiano. (Alkhatieb, 2018)

Por parte del huésped las respuestas inmunitarias generadas son en gran medida ineficaces, ya que el biofilm bacteriano actúa como una barrera selectiva que la hace impermeable a los antibióticos.

Actualmente es sabido que la terapia combinada es lo mejor para la eliminación del biofilm bacteriano a continuación presentamos los mecanismos principales bajo los cuales se puede erradicar el biofilm de la herida.

**OBJETIVO:** El objetivo de esta revisión es presentar alternativas terapéuticas actuales para pacientes con úlcera diabética con biofilm. (Fig. 1)

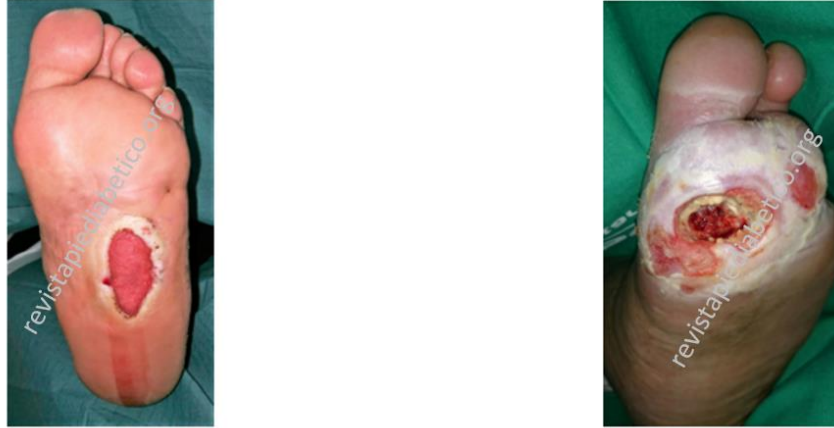


Fig. 1

#### **MATERIAL Y METODOS.**

Se realizó una revisión en las bases de datos de literatura médica científica sobre biofilm y pie diabético en *pubmed*, *trip*, *Cochrane* que tuviesen fiabilidad y validez científica. Posterior a la selección de la literatura médica se organizó en tablas de análisis y síntesis incluyendo la información esencial y relevante de cada estudio revisado para su análisis, comparando y contrastando la información de la literatura médica encontrada.

#### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

##### ***Metaloproteinasas de matriz en la úlcera de pie diabético.***

Un estudio realizado en 2021 demostró que, tras la lesión, los neutrófilos y los monocitos llegan a la herida y secretan metaloproteinasa de matriz (MMP)-8 y especies reactivas de oxígeno (ROS) que estimulan al alza la metaloproteinasa de matriz MMP-9.

MMP-8 es beneficioso para remodelar la matriz extracelular y curar la herida, sin embargo, el exceso de MMP-9 es perjudicial, destruyendo la matriz extracelular y favoreciendo la formación de biofilm bacteriano que permite la sobrevida a largo plazo de las comunidades bacterianas.

Esta investigación, ha demostrado que la infección en la úlcera aumenta la MMP-9, aumentando la inflamación y disminuyendo la angiogénesis. Como resultado, los pacientes diabéticos infectados las heridas tardan más en sanar que las no infectadas. (1. Chan Mayland, 2021)

La mejor estrategia para el tratamiento de las úlceras de pie diabético es inhibir selectivamente la proteinasa perjudicial MMP-9 sin afectar la beneficiosa MMP-8 para que el cuerpo pueda reparar la herida. (1. Chan Mayland, 2021)

El descubrimiento de (R)-ND-336, un inhibidor potente y selectivo (450 veces) de MMP-9 que aceleró la curación de úlceras en ratones diabéticos al disminuir las especies reactivas al oxígeno, reducir la inflamación y aumentar la angiogénesis. (R)-ND-336 mejoró la cicatrización de heridas y mitigó infiltración de macrófagos y aumento de la angiogénesis, restaurando así el proceso normal de cicatrización de heridas. (1. Chan Mayland, 2021)

Esta selectividad hacia MMP-9 sin afectar a MMP8 ofrece una buena estrategia para tratar las úlceras de pie diabético con presencia de biofilm.

### ***Acido hipocloroso.***

Se comparó la eficacia antimicrobiana del ácido hipocloroso con otros antisépticos en el tratamiento de heridas con presencia de biofilm bacteriano y los productos a concentraciones más bajas fueron mucho menos eficaces que los productos más concentrados, como ácido hipocloroso a 1500 mg/L o povidona yodada PVP-I al 10% a cinco y 10 minutos. En ese momento el efecto de estos dos productos era tan fuerte como en ausencia de biopelícula. El producto que disminuyó su eficacia en presencia de biopelícula fue el 1% clorhexidina. (Herruzo., 2019)

El ácido hipocloroso en concentraciones más elevadas (300-500 mg/L) o PVP-I al 1% mostró un factor de reducción importante de la carga bacteriana, especialmente en tiempos cortos (5 min). El producto de yodado más concentrado (PVP-I 10%) tuvo un factor de reducción elevado de la carga bacteriana, a los cinco minutos, pero esa reducción en la eficacia ya no se nota si se deja actuar el producto durante 10 minutos. El más eficaz de todo, en esta matriz extracelular, era el ácido hipocloroso a la concentración de 1500 mg/L, ya que no pierde su efecto bactericida ni siquiera a los cinco minutos lo que reduce de forma importante la carga bacteriana de la úlcera diabética para dar paso a la consecuente cicatrización. (Herruzo., 2019)

### ***Péptidos antimicrobianos.***

Los péptidos antimicrobianos representan un enfoque muy prometedor como alternativa a los antibióticos para el tratamiento de infecciones crónicas basadas en biopelículas. Los péptidos antimicrobianos tienen la capacidad de interferir con varias etapas del crecimiento del biofilm, que pueden relacionarse con sus diferentes mecanismos de acción. Por ejemplo, el péptido 6K-F17 puede interactuar con sustancias poliméricas extracelulares (EPS) producido por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que reduce la formación de biopelículas. (Ana C. Afonso 1, 2021)

Por otro lado, el péptido LL-37 catelicidina humano puede prevenir la formación de biopelículas de *P. aeruginosa* en tres caminos. Primero, LL-37 reduce la unión celular

inicial de *P. aeruginosa* a la superficie, lo que resulta en menos bacterias involucradas en las primeras etapas del desarrollo de biopelículas. En segundo lugar, LL-37 promueve la motilidad mediada por los pili tipo IV, al estimular la expresión de genes relacionados con la biosíntesis y función del pilus tipo IV y la motilidad de la superficie arrugada puede hacer que las bacterias deambulen por la superficie en lugar de formar biopelículas, que dan como resultado biopelículas delgadas y planas que permiten ser eliminadas con mayor facilidad del lecho de la herida, En tercer lugar, LL-37 afecta los principales sistemas de QUORUM SENSING de *Pseudomonas aeruginosa*. (Ana C. Afonso 1, 2021)

### **Terapia fotodinámica.**

La biopelícula de *Streptococcus mutans* tratada con foto sensibilizador (PS) como azul de metileno, fotoditazina y fotoenticina mostró una reducción significativa en la formación de biopelículas. El tratamiento logró una reducción bacteriana de 99% con metileno azul y la eliminación completa del biofilm con fotoditazina y fotoenticina, respectivamente. (Anjali Warriar, 2020)

Un estudio de desinfección fotoactiva vivo usando azul de metileno en combinación con peróxido de hidrógeno, clorhexidina o EDTA (ethylenediaminetetracetic acid) con irradiación por láser de diodo de 660 nm mostró una eliminación excelente de la biopelícula formada por *Enterococcus faecalis* y bacterias de la placa mixta, lo que la convierte en una técnica factible para erradicar el biofilm. poner referencia

Un ensayo clínico de fase II, el primero de su tipo en úlceras crónicas de pierna y pie diabético (UPD), utilizó TFD con un PS catiónico de amplio espectro y mostró una reducción significativa de 2,5 log en carga bacteriana. Además, el 50 % de los pacientes del grupo de tratamiento activo mostró una cicatrización completa de la herida después de 3 meses después del tratamiento, lo que demuestra la probabilidad de usar la TFD como agente terapéutico antimicrobiano estrategia en heridas crónicas infectadas. (Anjali Warriar, 2020)

Un nuevo derivado de Ftalocianina de zinc catiónico aplicado tópicamente en la úlcera de pie diabético y foto activado a 689 nm redujo significativamente la carga bacteriana destacando la posibilidad de que este enfoque se considere como un complemento del régimen de antibióticos sistémicos. Verde de indocianina y TFD mediada por EDTA en la combinación con antibióticos aumentó sinérgicamente la desinfección al mejorar la susceptibilidad a los antibióticos y erradicación de biopelículas en UPD crónicas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. (Anjali Warriar, 2020)

### **Cadexomero yodado.**

Se incluyeron un total de 17 pacientes con úlceras de pie diabéticos crónicas que no cicatrizan. Se tomó una biopsia de una úlcera de cada paciente antes y después tratamiento, La aplicación de cadexomero yodado resultó en 11 muestras lograr una

reducción de hasta 90% de carga bacteriana media comparando con antes de iniciar el tratamiento. (M. Malone<sup>1-3\*</sup>, 2017)

Seis muestras no tuvieron cambios o aumentos en la carga bacteriana media pre tratamiento.

En cinco pacientes, no se observó una reducción de la carga bacteriana con el uso de yodo cadexomero. Teniendo en cuenta la noción aceptada de que las biopelículas son tolerantes a los antimicrobianos y esto puede explicar por qué algunos microorganismos de heridas eran tolerantes al tratamiento. (M. Malone<sup>1-3\*</sup>, 2017)

El cadexomero yodado demostró ser eficaz en la mayoría de pacientes sometidos al estudio en la reducción de la carga bacteriana de la úlcera lo que da paso libre a los procesos normales de cicatrización de la úlcera. (M. Malone<sup>1-3\*</sup>, 2017)

### ***Polihexabiguanida - Prontosan®.***

Los expertos clínicos señalaron que, según su experiencia, al utilizar Prontosan® en Las heridas crónicas (que no cicatrizan) con un color marrón opaco hacen que el lecho de la herida se cambie a tejido granulado rojo vibrante. No Se observaron eventos adversos o reacciones alérgicas o instantáneas a Prontosan por los expertos clínicos. Los expertos clínicos dijeron que Prontosan es fácil de usar, calmante y no pica. El comité reconoció que el paciente informó resultados como el dolor y el olor son consideraciones importantes al tratar heridas crónicas y agudas y llegó a la conclusión de que Prontosan tiene beneficios plausibles. (guidance, 2022)

La evidencia más sólida (un ensayo controlado aleatorio de Bellingeri 2016) fue con bajo riesgo de sesgo, pero sin poder estadístico según el plan de análisis estadístico. Eso mostró una reducción significativa en la herramienta de evaluación de heridas Bates-Jensen (BWAT) puntuación de Prontosan® en comparación con la solución salina lo que acelera el objetivo terapéutico que es el cierre de la úlcera de pie diabético. (guidance, 2022)

El comité concluyó que se necesita más investigación para abordar la incertidumbre sobre la eficacia clínica de Prontosan® en comparación con la solución salina o agua Recomendó que se realicen ensayos controlados aleatorios en el NHS. Estos deben comparar Prontosan® con solución salina o agua en diferentes tipos de heridas crónicas. (guidance, 2022)

### ***Gel surfactante.***

La aplicación de gel surfactante (SG) dio como resultado que 7 de 10 muestras lograran una reducción en la carga microbiana total media desde el inicio hasta el final del tratamiento y 3 de 10 muestras demostraron un aumento de la carga microbiana total desde el inicio hasta el final del tratamiento. (Matthew Malone | Michael Radzieta<sup>1</sup>, 2020)

Se demostró que SG concentrado es capaz de reducir la carga microbiana total de las úlceras de pie diabético (UPD) con sospecha de infección crónica por biopelícula. Esto es similar a los efectos in vivo logrado por un agente antimicrobiano para heridas en dos estudios publicados previamente sobre UPD complicadas por biopelículas. (Matthew Malone | Michael Radzieta1, 2020)

La SG concentrada facilita el desbridamiento autolítico, secuestrando microorganismos que se eliminan cuando el gel se limpia en cada visita. Además, los tensioactivos no iónicos ayudan a disgregación solubilizante de proteínas, y puede prevenir adhesión de proteínas a las superficies. Las biopelículas microbianas se definen típicamente por su asociación superficial, agregación y producción de matriz extracelular. El concepto que un tensioactivo no iónico puede interferir con estas agregaciones, o solubilizar su matriz, parece factible. (Matthew Malone | Michael Radzieta1, 2020)

### **Versajet®.**

El sistema de hidrocirugía Versajet II® está diseñado para el desbridamiento de heridas y eliminación del biofilm, desbridamiento de tejidos blandos y limpieza del sitio quirúrgico si los médicos consideran que se necesita un desbridamiento nítido e irrigación por lavado pulsado.

Se demostró que el sistema de hidrocirugía Versajet® fue más rápido o tomó el mismo tiempo para desbridar heridas en comparación con los comparadores. (briefing, 2014)

En un ensayo controlado aleatorizado, el 25 % de los pacientes tuvieron eventos adversos en el Versajet®, en comparación con el 9,5% en el comparador, La experiencia del dolor no fue diferente en un ensayo controlado aleatorizado y un estudio comparativo. (briefing, 2014)

En un ensayo de control aleatorizado hubo menos pérdida de sangre usando el sistema Versajet® en comparación con los convencionales desbridamientos con bisturí y electrocauterio. En otro aleatorizado ensayo controlado un vaso sanguíneo grande fue cortado en el grupo del sistema Versajet®. (briefing, 2014)



Fig. 2

## CONCLUSIONES.

A pesar que el biofilm es conocido desde hace siglos y que actualmente es un tema muy estudiado, aun se plantean interrogantes al respecto, así como la búsqueda continua de nuevos antibacterianos y antisépticos locales que tengan mayor eficacia en la eliminación y control del biofilm bacteriano. Afortunadamente la aparición de nuevas tecnologías enfocadas a la identificación y a la terapéutica del biofilm bacteriano que mejoran la evolución de pacientes con heridas crónicas trae nuevas alternativas de tratamiento que favorecen el cierre de úlceras de pie diabético con presencia de biofilm. (Fig. 2) Actualmente es mucho más difundido y estudiados, los conocimientos actuales que se tienen del biofilm y los mecanismos que bloquean el Quorum Sensing, así como los distintos agentes tópicos que han demostrado una eficacia significativa en la erradicación y control del crecimiento del biofilm bacteriano, algunos de los cuales fueron presentados en el presente artículo.

No podemos hablar de un tratamiento con una eficacia superlativa en la eliminación del biofilm, sin embargo recomendamos a las instituciones sanitarias, médicos que tratan heridas de pie diabético infectadas empezar a hacer uso de los nuevos avances terapéuticos para tratar las heridas con biofilm y permitir el cierre de las úlceras para de esta manera prevenir amputaciones en los pacientes con pie diabético: Cada vez se desarrollan más estudios y tratamiento con resultados prometedores en la eliminación del biofilm en la úlcera de pie diabético.

## Conflicto de intereses.

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este artículo.

## Bibliografía

1. Chan Mayland, N. T. (2021). Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. *account of chemical researches*, 14.
2. Alkhatieb, M. T. (2018). Biofilm en el pie diabético: un reto añadido. *Helcos*, 4.
3. Ana C. Afonso 1, 2. D. (2021). Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Impact, Risk Factors and. *interntional journal of molecular sciences*, 25.
4. Anjali Warriar, N. M. (2020). Photodynamic therapy to control microbial biofilms. *journal pre proof*, 21.
5. briefing, M. i. (2014). The Versajet II hydrosurgery. *national institute for health and care excellence*, 23.
6. guidance, M. t. (2022). Prontosan for treating acute and crhonic wounds. *NICE guidance*, 19.



7. Herruzo., R. (2019). 3. Antimicrobial efficacy of a very stable hypochlorous acid formula compared to other antiseptics used in treating wounds. In vitro study on microorganisms with or without biofilm. . *journal pre proof*, 15.
  8. M. Malone<sup>1–3\*</sup>, K. J. (2017). Effect of cadexomer iodine on the microbial load and diversity of. *journal of antimicrobial chemotherapy*, 9.
  9. Matthew Malone | Michael Radzieta<sup>1, 3</sup>. | (2020). Efficacy of a topical concentrated surfactant gel on. *IWJ Wiley*, 10.
  10. Ana C. Afonso <sup>1,2,3</sup>, Diana Oliveira <sup>1,4</sup>, Maria José Saavedra <sup>2,5</sup>, Anabela Borges <sup>1</sup> and Manuel Simões <sup>1</sup> Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Impact, Risk Factors and Control Strategies, 2021. 25
  11. Joseph J. Stoffel, BS<sup>1</sup>; Petra Kohler Riedi, PhD<sup>1</sup>; Brittany Hadj Romdhane, BS<sup>2</sup>. A multi-model regime for evaluating effectiveness of antimicrobial wound care products in microbial biofilms
  12. Benjamin A. Lipsky<sup>1,2</sup> | Éric Senneville<sup>3</sup> | Zulfiqarali G. Abbas<sup>4</sup> | Javier Aragón-Sánchez<sup>5</sup> | Mathew Diggle<sup>6</sup> | John M. Embil<sup>7</sup> | Shigeo Kono <sup>8</sup>. 2019. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF)
  13. Lawrence A. Lavery, DPM, MPH. 2020. Biofilm and diabetic foot ulcer healing: all hat and no cattle. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.03.33>
-