

Tratamiento de las heridas

Antisépticos, cambiando las ideas

Prof. Dr. Bruno Coessens

Cirujano plástico y reconstructivo
Surgical Centre, Esch sur Alzette, Luxemburgo

Dr. Rose Cooper

Profesora titular de Microbiología
University of Wales Institute Cardiff,
Cardiff (Reino Unido)

Dr. Mieke Flour

Dermatólogo
Miembro del consejo de la ETRS
(European Tissue Repair Society)
Catholic University of Leuven, Leuven
(Bélgica)

Luc Gryson

Enfermero
Miembro del consejo de la EWMA
(European Wound Management Association)
Presidente de CNC (Clinical Nursing Consulting),
Damme (Bélgica)

Dr. Frédérique Henry

Dermatólogo
Departamento de Dermatopatología
C.H.U. Sart-Tilman, University of Liège,
Liège (Bélgica)

Prof. Dr. Jean-Marie Lachapelle

Departamento de Dermatología
Catholic University of Louvain,
Brussels (Bélgica)

Dr. Evert Lamme

Científico adjunto de Cicatrización de heridas
e Ingeniería de tejidos
University Medical Center Nijmegen,
Nijmegen (The Netherlands)

Prof. Dr. David J. Leaper

Cirujano
Profesor Emérito de cirugía, University of
Newcastle upon Tyne and Visiting Professor,
University of Cardiff (Reino Unido)

Dr. Maarten Lubbers

Cirujano intensivista
Academic Medical Centre, University of
Amsterdam, Amsterdam (Holanda)

Dr. Antonio Magliaro

Dermatólogo
University of Pisa, Pisa (Italia)

Dr. Sylvie Meaume

Dermatóloga/ Geriatra
Charles-Foix Hospital,
Ivry-sur-Seine (Francia)

Prof. Dr. Stan Monstrey

Cirujano plástico y reconstructivo
University Hospital of Ghent, Ghent (Belgium)

Prof. Dr. Gérald E. Piérard

Dermatopatólogo
C.H.U. Sart-Tilman, University of Liège,
Liège (Bélgica)

Prof. Dr. Nicolò Scuderi

Cirujano plástico y reconstructivo
University "La Sapienza", Rome (Italia)
Miembro del comité CO.R.TE. (Conferenza
Italiana Riparazione Tessuti)

Dr. Luc Téot

Cirujano plástico y reconstructivo
Presidente de SFFPC (Société Française et
Francophone des Plaies et Cicatrisations)
Lapeyronie Hospital, University of Montpellier,
Montpellier (Francia)

Rosine Van den Bulck

Supervisora de enfermería
Association belge d'infirmières en
Stomathérapie, Cicatrisations et Plaies
Edith Cavell Clinic, Brussels (Bélgica)

Prof. Dr. Frank Vermassen

Cirujano vascular y torácico
University Hospital of Ghent, Ghent (Bélgica)

Dr. Jan J. Vranckx

Cirujano plástico y reconstructivo
University Hospital Gasthuisberg,
Louvain (Bélgica)

Tratamiento de las heridas. Antisépticos, cambiando las

Tratamiento de las heridas

Antisépticos Cambiando las ideas

Coordinador

Luc Téot

Grupo de trabajo

Bruno Coessens

Rose Cooper

Mieke Flour

Luc Gryson

Frédérique Henry

Jean-Marie Lachapelle

Evert Lamme

David J. Leaper

Maarten Lubbers

Antonio Magliaro

Sylvie Meaume

Stan Monstrey

Gérald E. Piérard

Nicolò Scuderi

Rosine Van den Bulck

Frank Vermassen

Jan J. Vranckx

Prólogo

F. Xavier Santos Heredero

MEDA

Tratamiento de las heridas

Antisépticos Cambiando las ideas

Coordinador

Luc Téot

Grupo de trabajo

Bruno Coessens

Rose Cooper

Mieke Flour

Luc Gryson

Frédérique Henry

Jean-Marie Lachapelle

Evert Lamme

David J. Leaper

Maarten Lubbers

Antonio Magliaro

Sylvie Meaume

Stan Monstrey

Gérald E. Piérard

Nicolò Scuderi

Rosine Van den Bulck

Frank Vermassen

Jan J. Vranckx

Prólogo

F. Xavier Santos Heredero

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación, ya sea almacenada en cualquier sistema o transmitida bajo cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) podrá reproducirse sin el consentimiento previo del editor

Imagen de la portada e imágenes entre cada capítulo: Charly Franklin / Getty Images

2008

Índice

Introducción histórica	7
Propiedades ideales de los antisépticos	11
Primera acción de los antisépticos: Destrucción de los microorganismos, espectro antimicrobiano y resistencias	12
¿Qué es un antiséptico?	13
¿Son todos los antisépticos igual de eficaces frente a los microorganismos?	13
Segunda acción de los antisépticos: Prevención de la selección de cepas bacterianas resistentes	18
¿Causan los antisépticos la selección de cepas resistentes al igual que los antibióticos?	19
¿Qué significa resistencia cruzada entre antibióticos y antisépticos?	20
¿Tienen los antibióticos un lugar en el tratamiento de heridas crónicas?	20
¿Cuándo deberían utilizarse antibióticos sistémicos en el tratamiento de heridas crónicas?	21
¿Cuál es el papel de las biopelículas en el proceso de cicatrización de heridas?	21
¿Son los antisépticos eficaces frente a las biopelículas?	23
Tercera acción de los antisépticos: Estimulación de la cicatrización de las heridas	26
Las bacterias en la curación de las heridas	
¿Cuál es la diferencia entre contaminación e infecciones?	27
¿Qué significa colonización crítica?	29
¿Cómo se define una herida crónica que no cicatriza?	31
¿Tienen las bacterias un papel en la cicatrización de las heridas?	31
Los antisépticos y la cicatrización de heridas	
¿Son los antisépticos citotóxicos?	34
¿Estimulan los antisépticos la cicatrización de las heridas?	35
¿Cuándo deben utilizarse los antisépticos en el tratamiento de heridas crónicas?	37
¿Con qué frecuencia deben cambiarse los apósitos cuando se utiliza PVP-I 10%?	38
¿Deben aclararse los antisépticos después de su aplicación?	38
¿Cuánto tiempo deben utilizarse los antisépticos?	39
Indicación de antisépticos en el tratamiento de heridas durante el proceso de cicatrización	
¿Cuáles son los diferentes colores que puede adquirir una herida?	40
¿Qué quiere decir tratamiento del lecho de la herida? ¿Cómo pueden tratarse las heridas?	43
¿Cómo se reduce la carga bacteriana?	44
¿Cómo se eliminan los tejidos necróticos o fibrosos (y también los detritus y el pus)?	45
Pautas para el desbridamiento quirúrgico antes de la cirugía reconstructiva	46
¿Cómo debe controlarse el exudado?	46
¿Cómo se consigue el cierre óptimo de la herida?	48
Cuestiones específicas sobre los antisépticos	56
¿Existe riesgo de alteraciones tiroideas después del uso de antisépticos yodados?	57
¿Existe riesgo de alergias cuando se utilizan antisépticos?	58
¿Es ventajoso el uso combinado de diferentes antisépticos?	59
¿Deben diluirse los antisépticos?	61
Conclusión	65
Bibliografía	67

PRÓLOGO

Hasta bien entrado el siglo XVIII el tratamiento de las heridas era llevado a cabo no por médicos sino por los llamados barberos. Las técnicas empleadas durante siglos se basaban en el puro empirismo, estaban carentes de cualquier base científica y eran transmitidas por vía oral. Más aún, la clase médica despreciaba con su indiferencia las actividades de aquellos profesionales. Muy pocos "sanadores de heridas" tuvieron interés en implicar el conocimiento científico en sus actividades. A este respecto merece recordar la magnífica novela de Noah Gordon, *El Médico*, en la que se describe cómo uno de esos barberos quiere imbuirse de la ciencia médica de su tiempo e incorporarla a su profesión.

Como muchas realidades presentes el estado actual del cuidado y tratamiento de las heridas presenta unas raíces históricas que tal vez se adentran en la época descrita. Los cirujanos tratan las heridas, las suturan y reparan en su caso. Pero en muchas ocasiones desconocen la profundidad de su fisiopatología, la alteración homeostásica que subyace e incluso las medidas "no quirúrgicas" a aplicar. Por su parte los médicos no cirujanos pueden desconocer las alternativas de tratamiento para el cierre de la herida y con ello pueden proponer medidas terapéuticas contraproducentes para el mismo. Por todo ello creo que no es aventurado afirmar que en muchas ocasiones hoy en día existe una grave dicotomía entre los profesionales médicos implicados en el cuidado y tratamiento de las heridas. A este estado se ha sumado en los últimos años el papel emergente de la Enfermería, responsable al fin y al cabo de las labores de cuidado de los pacientes con heridas. Existe el peligro de una falta de comunicación médico-enfermera/o por una excesiva segmentación de las tareas de cada profesional.

Todo lo anterior tiene especial importancia en aquellas heridas llamadas crónicas, bien sean de origen metabólico, vascular, infeccioso, postraumático,... En estos casos siempre se imbrica una multitud de factores que hacen de la herida una entidad nosológica compleja y de difícil manejo. En España, a diferencia de otros países de nuestro entorno existe una evidente carencia de equipos multidisciplinarios estables para el cuidado y tratamiento de heridas. En estos equipos deben estar integrados la Enfermería, cirujanos plásticos, vasculares, generales, dermatólogos, microbiólogos, infectólogos, endocrinólogos, ...para poder abordar con éxito, consenso y protocolización los graves y difíciles casos que diariamente se presentan.

En el sentido expuesto, el presente libro es un ejemplo de colaboración interdisciplinar de diversos profesionales de la Medicina y la Enfermería. La aportación de los diversos especialistas da directrices muy claras desde los diversos puntos de vista, con lo que el lector puede integrar la multiplicidad de factores fisiopatológicos y terapéuticos. Si algo caracteriza al presente texto es la claridad de sus afirmaciones. Por ejemplo, se deja claro que toda herida de larga evolución está, al menos contaminada. Por tanto, la medida prioritaria de tratamiento es la eliminación de esa carga bacteriana). Se aclaran conceptos tan debatidos y a veces tan confusos como los de colonización crítica, infección local, infección de la herida, que tienen enorme trascendencia a la hora de plantear el tratamiento. Se debate el tema de los apósitos hidrocoloides y similares, tan extendidos en la actualidad, y se les coloca en su sitio, estableciendo sus indicaciones de modo claro y preciso.

Por último, si se considera el universo de las heridas, sobre todo las crónicas, como un campo de conocimiento con entidad propia, debe tener su ámbito de investigación. En este momento ésta va dirigida hacia los factores de crecimiento, recombinantes o no, el control de la carga bacteriana y los procesos de regeneración tisular. En ese equipo multidisciplinar para el cuidado y tratamiento de las heridas debe haber un espacio para la investigación. Pero la investigación sería estéril si no parte de la colaboración de los diversos especialistas que integran el equipo en estrecha colaboración con investigadores básicos, farmacólogos, genetistas, biólogos moleculares, etc. Quizá el gran problema de la investigación médica sea la incomunicación entre clínicos y básicos. Los básicos en ocasiones no saben para qué pueden servir sus investigaciones y hallazgos, y los clínicos desconocen las herramientas de los básicos para resolver sus problemas delante del enfermo.

Ojalá este libro despierte el interés entre los profesionales que tratan heridas para organizar equipos estables multidisciplinarios en sus respectivos centros con el fin de investigar, cuidar y tratar las heridas.

Fco. Xavier Santos Heredero

Jefe del Servicio de Cirugía Plástica de los Hospitales Madrid-Montepíncipe y Madrid-Torreldones.



Introducción

The background of the page features a complex, organic pattern of light blue, wavy lines that resemble topographical contours or a cellular structure. These lines are set against a solid, dark blue background, creating a textured and visually engaging effect.

histórica

Las heridas han sido siempre un tema de interés que ha desafiado el ingenio de los profesionales sanitarios. Históricamente, ya en los textos médicos primitivos y en la literatura antigua se pueden encontrar diversas propuestas encaminadas a favorecer una rápida cicatrización de las heridas. Está claro que aunque se conocía bien el hecho de la infección de las heridas, sus causas y tratamientos no se comprendían bien. En el antiguo Egipto se describen instrumentos como raspadores, escalpelos y bacías para recoger el pus de los abscesos. Galeno asociaba la infección con la cicatrización y pedía a los cirujanos que respetaran e incluso favorecieran la aparición del pus loable. Este concepto erróneo se perpetuó durante muchas generaciones de profesionales cuyos conocimientos sobre la cicatrización de heridas eran notoriamente insuficientes. No fue hasta finales del siglo XVIII que se comprendieron en su totalidad los principios de la asepsia y la higiene. Después de que Pasteur empezara a cultivar estafilococos de heridas, y que Koch estableciera la Teoría Germinal de la Enfermedad en 1876, los microorganismos fueron aceptados como los agentes causales de las enfermedades infecciosas. Luego los antisépticos fueron considerados una solución potencial para reducir el número de microorganismos en las heridas.

La primera prueba documental del tratamiento de heridas utilizado por una civilización antigua procede de tablillas de arcilla de Mesopotamia que se cree que tienen 4.500 años de antigüedad. Los primeros tratamientos tópicos para heridas se formularon a partir de materiales minerales, vegetales y animales¹. Los antiguos desinfectantes y antisépticos incluían el alquitrán, el vinagre, el vino, el cobre y la plata². Desde el siglo XVIII, el desarrollo de la industria química ha conducido al descubrimiento de una amplia gama de sustancias químicas de gran valor en el tratamiento y la prevención de la infección de las heridas. La solución de hipoclorito (o Eau de Javel, nombre que recibió de la ciudad cercana a París donde se descubrió en 1744) se vendía originalmente como lejía, pero unos ochenta años más tarde se recomendaba para el tratamiento de heridas malolientes como Eau de Labarraque². Más tarde, la Solución de Cal de la Universidad de Edimburgo (EUSOL) y la solución de Dakin fueron formulaciones más populares de hipoclorito. La destilación fraccionada del alquitrán de carbón dio lugar a antisépticos y desinfectantes fenólicos, con la introducción del ácido carbónico en la práctica quirúrgica por Joseph Lister en 1867. El yodo fue descubierto por Courtois en 1811, siendo Davies el primero que utilizó un preparado de yoduro para el tratamiento de heridas en 1839². Se utilizó ampliamente en la Guerra Civil Americana. En 1949, la solubilización del yodo con agentes tensoactivos dio lugar a los yodóforos, proporcionando un antiséptico menos doloroso, que se introdujo en la práctica clínica en 1956.

El papel de los antisépticos en el tratamiento de heridas está influido por la disponibilidad de productos antimicrobianos eficaces y la experiencia clínica del usuario. El diagnóstico de la infección se basa en la evaluación de una lista de signos clínicos (exudado, pus, olor y color) y síntomas acompañantes (inflamación o hipertermia). Recientemente ha aparecido el concepto de colonización crítica. Procede de clínicos que observaron un estado intermedio entre la colonización y la infección en el que se puede evitar el riesgo elevado de infección inminente con una intervención antimicrobiana tópica, especialmente en las úlceras venosas de las piernas.

Varios estudios han demostrado que el 80% de las úlceras de las piernas estaban contaminadas por bacterias, especialmente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. En las úlceras por presión, la flora suele ser más diversa, con la presencia de *S. aureus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Citrobacter*. En úlceras del pie diabético, suelen hallarse *P. aeruginosa* y anaerobios. En heridas agudas, y especialmente en las quemaduras, las bacterias que se obtienen con mayor frecuencia son *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

El grado de colonización microbiana depende también de la fase en que se encuentra el proceso de cicatrización. Suelen encontrarse números mayores de microorganismos durante la fase de desbridamiento que más tarde, durante la fase de granulación. La proliferación microbiana en ocasiones es beneficiosa para el proceso de cicatrización de la herida, al provocar un aumento del reclutamiento de células. Sin embargo, una colonización microbiana densa suele asociarse con una disminución de la tasa de cicatrización, y se ha demostrado que la aplicación local de antisépticos reduce la carga bacteriana y mejora la cicatrización. En úlceras por presión se ha observado que las toxinas y las enzimas hidrolíticas de *Bacteroides fragilis* y *P. aeruginosa* pueden contribuir a proceso necrótico y a la transición hacia la cronicidad. Esta transición depende de la carga microbiana, de la diversidad de las especies, del tamaño y localización de la herida, así como de la resistencia del hospedador. El conocimiento de estas situaciones críticas, en las que existe una contaminación persistente sin signos claros de infección, puede hacer que algunos colegas justifiquen la aplicación empírica de antisépticos en la superficie de las heridas.

En la década de los 70, la observación de interacciones celulares con los antisépticos provocó una reacción hostil al uso sistemático de estos agentes. Se apreció una inhibición *in vitro* de la proliferación de fibroblastos y queratinocitos. Nació un movimiento ecológico, casi político, y muchos profesionales sanitarios siguieron estos nuevos principios. Por otro lado, algunos colegas persistieron vigorosamente con sus intentos de erradicar las bacterias de heridas potencialmente infectadas (como las quemaduras) y se formularon guías de consenso para el uso tópico de antisépticos en las heridas.

Estas consideraciones todavía son objeto de debate, y la reciente sugerencia de la posible existencia de biopelículas no ha cerrado las discusiones. Otra observación interesante es la presencia de microorganismos situados en la profundidad de las heridas crónicas, en donde se han observado cúmulos de bacterias cerca de pequeñas arteriolas. La noción de "agentes infecciosos ocultos" que no están expuestos a los efectos de las estrategias antimicrobianas que funcionan en la superficie de la herida recuerda a lo que los antiguos cirujanos conocían como "la memoria bacteriana de la herida". Apoya en cierta medida la tradición de que es prudente evitar nuevos accesos quirúrgicos en una herida infectada durante un cierto período de tiempo.

Propiedades ideales de los antisépticos



Primera acción

- ¿Qué es un antiséptico? p.13
- ¿Son todos los antisépticos igual de eficaces frente a los microorganismos? p.13

de los antisépticos:

Destrucción de los microorganismos, espectro antimicrobiano y resistencias



¿Qué es un antiséptico?

Los antisépticos son agentes que destruyen o inhiben el crecimiento y el desarrollo de microorganismos que hay dentro o sobre los tejidos vivos. Algunos antisépticos son desinfectantes diluidos, pero los desinfectantes se suelen aplicar a superficies inertes para limitar potencialmente los microorganismos perjudiciales, como los patógenos o los agentes de la putrefacción. Los desinfectantes poseen una variada actividad frente a especies microbianas y, por tanto, deben seleccionarse adecuadamente teniendo en cuenta los microorganismos contaminantes esperados. A diferencia de los antibióticos, que actúan selectivamente en un lugar diana objetivo, los desinfectantes y los antisépticos tienen múltiples objetivos no específicos, así como un espectro de actividad más amplio (véase la tabla 1).



¿Son todos los antisépticos igual de eficaces frente a los microorganismos?

La efectividad de los antisépticos sobre los microorganismos se ha estudiado en profundidad. La tabla 1 muestra las diferentes categorías de antisépticos y su efectividad antimicrobiana³²⁶.

Espectro de la actividad antimicrobiana *in vitro*

Grupo Antiséptico	Bacterias		CNM*	Esporas	Hongos	Virus
	Gram +	Gram -				
Alcohol	XX	XX	XX	0	XX	X
Povidona iodada (PVP-I 10%)	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XX
Peróxido de Hidrogeno	X	X	0	0	X	ND
Derivados clorados	XXX	XX	XX	XX	XX	XX
Clorhexidina	XXX	XX	0	0	X	X
Compuestos de amonio cuaternarios (p. ej.: cetrimida)	XX	X	0	0	X	X
Hexamidina	X	X/0	0	0	X	ND
Hexetidina	X	X/0	0	0	X	ND
Compuestos de plata	X	X	0	0	X	ND
Fenoles (p.ej.: triclosán)	XX	XX	XX	0	XX	ND

Actividad antimicrobiana: XXX = Fuerte, XX = Media, X = Débil, 0 = ausente, ND = No hay datos

*CNM = *Corynebacteria*, *Nocardia*, *Mycobacteria*

Tabla 1: Espectro antimicrobiano comparativo de los diferentes grupos antisépticos³⁻⁶

La tabla 1 se basa en estudios *in vitro*, y la pregunta que hay que hacerse es ¿son estas actividades antimicrobianas idénticas *in vivo* (como en las situaciones clínicas)? Para imitar esta situación *in vivo*, puede añadirse material orgánico (albúmina) al cultivo⁷ Este estudio demostró que:

Existe una disminución de la actividad antimicrobiana asociada con los diferentes antisépticos.

El PVP-I 10% es el menos inactivado, y tiene la actividad antimicrobiana más fuerte (véase la tabla 2).

	PVP-I 10% en solución acuosa (Betadine®)	PVP-I 7.5% en solución acuosa (Braunol®)	Digluconato de Clorhexidina 0.05% (Hibidil®)
Sin albúmina			
<i>E. coli</i>	xxxxx	xxxxx	xx
<i>P. aeruginosa</i>	xxxxx	xxxxx	xx
MRSA	xxxxx	xxxx	xx
Con 5% albúmina			
<i>E. coli</i>	xxxxx	xxxx	x
<i>P. aeruginosa</i>	xxx	xx	xx
MRSA	xxxx	xxx	(x)

xxxxx = excelente; xxxx = muy buena; xxx = buena; xx = suficiente; x = insuficiente; (x) = insuficiente / sin efecto

Tabla 2: Comparación de la actividad in vitro de PVP-I 10%, PVP-I 7.5% y clorhexidina 0.05% sobre *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y MRSA con y sin la adición de albúmina al 5% usando un test de suspensión⁷.

La tabla 1 no considera el desarrollo de cepas microbianas resistentes a los antibióticos o a los antisépticos (resistencia adquirida). Por tanto, en esta tabla se aprecia que la clorhexidina tiene actividad frente a las bacterias Gram-positivas, mientras que su efectividad frente a MRSA es de hecho menor debido a la selección de cepas de *S. aureus* resistentes a la clorhexidina. Por otro lado, todos los estudios comparativos sobre la efectividad de la clorhexidina y la PVP-I 10% en MRSA muestran claramente una superior efectividad de PVP-I 10% en todas las diluciones y tiempos de aplicación^{7,10}.

15



Otros comentarios de algunos productos considerados o utilizados como antisépticos:

Ácido acético:

Los datos disponibles¹⁶⁻¹⁸ sugieren que el ácido acético es inadecuado como antiséptico para el cuidado de heridas. Su uso, incluso a concentraciones bajas (asociadas con una débil actividad antimicrobiana), induce toxicidad celular¹⁹. Hay que decir que todos esos estudios se efectuaron in vitro. Sin embargo, en úlceras de presión muy grandes, el ácido acético puede ser una opción en infecciones por *Pseudomonas* cuando no hay disponible ninguna otra opción terapéutica^{19b}.

Ácido bórico:

El ácido bórico (y sus sales) todavía se usa en algunas clínicas para el tratamiento de úlceras de piernas infectadas por *P. aeruginosa* u otras bacterias gram negativas, a pesar de la ausencia de datos científicos. Debido a los efectos tóxicos potenciales (renales y neurológicos en particular) y a la falta de eficacia basada en la evidencia no se puede recomendar su uso.

Permanganato potásico:

El permanganato potásico se ha utilizado en forma de compresas húmedas (dilución 1/10.000) para reducir la exudación de úlceras de piernas (efecto astringente).

Sus propiedades antisépticas no están claras; además, provoca una fuerte tinción púrpura. Por tanto, actualmente no existe ninguna indicación para su uso²⁰.

Existen otros productos diferentes a los enumerados en esta tabla, pero describirlos todos queda fuera del alcance de esta revisión.

Segunda acción

- ¿Causan los antisépticos la selección de cepas resistentes al igual que los antibióticos? p.19
- ¿Qué significa resistencia cruzada entre antibióticos y antisépticos? p.20
- ¿Tienen los antibióticos un lugar en el tratamiento de heridas crónicas? p.20
- ¿Cuándo deberían utilizarse antibióticos sistémicos en el tratamiento de heridas crónicas? p.21
- ¿Cuál es el papel de las biopelículas en el proceso de curación de heridas..... p.21
- ¿Son los antisépticos eficaces frente a las biopelículas?..... p.23

de los antisépticos:

Prevención de la selección de cepas bacterianas resistentes

Cuando se introduce un agente antimicrobiano en la práctica clínica siempre existen especies susceptibles (o sensibles) y algunas especies que no son inhibidas (es decir, poseedoras de resistencia innata). El uso del agente inmediatamente reduce los números de microorganismos sensibles, lo que hace que florezcan los microorganismos con resistencia innata. El uso continuado de ese agente siempre provoca la aparición de cepas que originalmente eran sensibles, pero que ahora han adquirido resistencias, aunque el marco temporal no puede predecirse. La resistencia innata a los antibióticos y antisépticos, y la resistencia adquirida a los antibióticos, están bien documentadas.

¿Causan los antisépticos la selección de cepas resistentes al igual que los antibióticos?



Se han referido casos de adquisición de resistencia a los antisépticos. Se han aislado bacterias resistentes a clorhexidina, a compuestos a base de amonio cuaternario y a plata en material clínico⁴. A pesar del uso extendido del yodo en los hospitales durante más de 150 años y de la PVP-I 10% durante más de 50 años²¹, sólo se ha observado un caso de resistencia al yodo²², aunque se ha cuestionado la metodología empleada en ese estudio²³. Todavía se observa una sensibilidad constante a PVP-I 10% en las bacterias aisladas en heridas quirúrgicas²⁴.



¿Qué significa resistencia cruzada entre antibióticos y antisépticos?

Desde hace tiempo se supone que, puesto que los antibióticos se dirigen a lugares celulares específicos y los antisépticos afectan a múltiples lugares, las adaptaciones a la resistencia deberían ser diferentes. Esta idea ha sido puesta en duda²⁵, especialmente desde que se ha relacionado la resistencia al triclosán con la resistencia a los antibióticos²⁶. Ni los antibióticos ni los antisépticos causan la resistencia. La resistencia se confiere por mutación o por adquisición genética. Los determinantes de la resistencia pueden localizarse bien en un cromosoma o en un plásmido. No hay pruebas de que las bacterias resistentes a los antibióticos sean necesariamente resistentes a los antisépticos, o viceversa²⁵. Sin embargo, los plásmidos bacterianos pueden transportar genes que son responsables de la resistencia a los antisépticos, así como a los antibióticos de primera línea (por ejemplo, la amoxicilina), y las bacterias retendrán los plásmidos siempre y cuando el agente antimicrobiano esté presente, ya que estos permiten la supervivencia en presencia de dicho agente (presión de selección). En estafilococos multirresistentes, el plásmido pSK1 transporta el gen de la resistencia a la clorhexidina junto con los genes de la resistencia a los antibióticos. La supervivencia de estas bacterias está favorecida por la presencia de clorhexidina incluso en ausencia de antibióticos, indicando que hay que evitar el uso indiscriminado de antisépticos^{21:27}. Esto es lo que se denomina resistencia cruzada.

El uso intensivo de la clorhexidina también está implicado en la selección del desarrollo y persistencia de cepas multirresistentes (antibióticos / antisépticos) de *S. aureus*, así como de otros tipos de bacterias²¹.



¿Tienen los antibióticos un lugar en el tratamiento de heridas crónicas?

Antiguamente, a pesar de la ausencia de pruebas de eficacia clínica, el uso extendido y mal considerado de los antibióticos tópicos ha conducido a la selección de cepas resistentes a los antimicrobianos y un aumento del número de los pacientes sensibilizados (dermatitis por contacto). Entre otras, en la literatura se han descrito cepas resistentes a mupirocina²⁸⁻³⁴, al ácido fusídico³⁵⁻⁴³, a la bacitracina^{44:45} y a la sulfadiacina argéntica⁴⁶⁻⁴⁸.

Un estudio reciente demuestra una asociación entre el uso del ácido fusídico tópico y la resistencia de pacientes individuales. Confirma la hipótesis de que el aumento observado de la resistencia tiene una relación causal con el aumento del uso del ácido fusídico⁵⁸.

Actualmente, se reconoce que hay que evitar el uso de antibióticos tópicos en el tratamiento de las heridas. El uso tópico de antibióticos puede provocar reacciones de hipersensibilidad⁴⁹⁻⁵², sobreinfecciones (por bacterias resistentes) y puede seleccionar bacterias resistentes⁵³. La sulfadiacina argéntica se utiliza ampliamente en el tratamiento de quemaduras. Sin embargo, debido al desarrollo de resistencia bacteriana⁴⁶⁻⁴⁸, debe reevaluarse el uso de este antibiótico. El uso de rutina de los antibióticos tópicos en el tratamiento de úlceras infectadas en las piernas no ha sido beneficioso⁵⁴. Por el contrario, debe considerarse un tratamiento antibiótico sistémico cuando esté indicado para tratar la infección. Los antisépticos tópicos deben considerarse la alternativa a los antibióticos tópicos en el tratamiento de las heridas.



¿Cuándo deberían utilizarse antibióticos sistémicos en el tratamiento de heridas crónicas?

Los antibióticos deben seleccionarse según las pautas locales y el aspecto clínico. Pueden modificarse según los resultados de cultivos y pruebas de sensibilidad subsiguientes, sobre todo si la respuesta clínica al tratamiento empírico es mala. El eritema periulceroso, la erisipela, la celulitis, el edema, la supuración, el dolor o la fiebre pueden considerarse como signos clínicos de infección^{55,56}.



¿Cuál es el papel de las biopelículas en el proceso de curación de heridas?

Algunos microorganismos tienen la capacidad de producir una matriz de polisacáridos y de unirse en forma de biopelículas (véase la figura 1) ⁵⁷⁻⁶². En *P. aeruginosa*, el enzima polifosfato quinasa (PPK) cataliza la síntesis de fosfato inorgánico a partir del ATP y se cree que desempeña un papel importante en el inicio de la formación de la biopelícula al influir sobre la motilidad⁶¹.

Figura 1: Esquema del desarrollo de una biopelícula

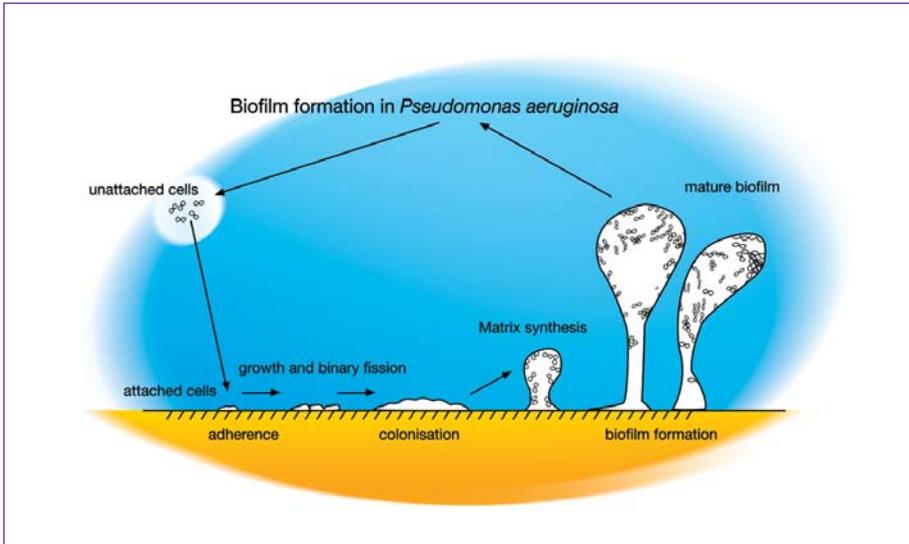


Figura 1: Esquema del desarrollo de la biopelícula (Fuente: Cooper R., Kingsley A., White R. 2002. *Wound Infection and Microbiology*. Reproducido con permiso de Medical Communications U.K. Ltd.)

La formación de la biopelícula depende de la adherencia microbiana a la superficie de contacto, del crecimiento, de la división y de la comunicación entre células mediante señales químicas. Si se supera un umbral crítico de la señal (percepción de quórum) se produce una serie de cambios en la expresión de los genes que coordinan la conducta de la población y promueven la formación de la biopelícula. En ciertas bacterias, también se ha observado que la percepción del quórum controla la expresión de los genes de la virulencia, de modo que a medida que aumenta su número también aumenta aquella⁵². Dentro de las biopelículas, las células microbianas muestran una menor susceptibilidad a las respuestas inmunológicas defensivas del hospedador a los antibióticos y antisépticos, y una mayor virulencia. Estos factores han involucrado a las biopelículas en infecciones persistentes⁵³.

Las bacterias pueden separarse de la superficie de las biopelículas para colonizar otras superficies, creando más biopelícula⁵⁴. Las biopelículas tienden a adherirse a los tejidos dañados^{50,54} y a los biomateriales (como prótesis y catéteres)⁵². También se han observado en tejidos procedentes de infecciones crónicas no relacionadas con dispositivos⁵³.

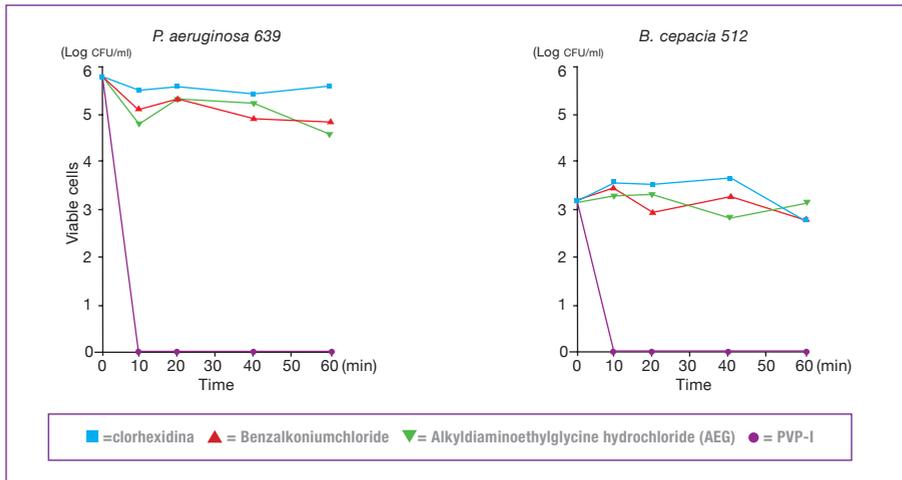
En modelos animales de heridas *S. aureus*⁶⁴ y *P. aeruginosa* se han formado biopelículas⁶⁵. En el laboratorio *P. aeruginosa* aislados de un quemadura han formado una biopelícula madura en un periodo de entre 7 y 10 horas⁶⁶. No se comprende muy bien el papel de las biopelículas en las heridas crónicas, pero se piensa que constituyen un retraso en la cicatrización⁶⁷.



¿Son los antisépticos efectivos frente a las biopelículas?

Las biopelículas son notablemente resistentes a los agentes antimicrobianos⁶⁸. Existen varios métodos disponibles para evaluar la efectividad de los antisépticos frente a las biopelículas, pero las variables⁶⁹ más importantes son el tiempo de contacto y el tipo de microorganismo. Se han realizado múltiples estudios sobre la formación de biopelículas en prótesis⁷⁰⁻⁷⁵ y catéteres^{57,76,77}. En la actualidad no se ha informado de la eliminación de las biopelículas en las heridas crónicas, pero se han sugerido algunos tratamientos.

Figura 2: Efecto bactericida de los antisépticos sobre las biopelículas¹¹.



(Fuente: Kunisada T, Yamada K, Oda S, Hara O. *Dermatology* 1997;195 Suppl 2:14-8.)

En un estudio¹¹ in vitro donde se comparan varios antisépticos, se ha observado que solamente la PVP-I 10% tiene actividad frente a las biopelículas (vease fig. 2). La posible explicación que se sugiere se basa en el pequeño tamaño del átomo del yodo (principio activo de la PVP-I). Este pequeño tamaño le permite penetrar mediante la oxidación de la membrana polisacárida de la biopelícula.

En otro estudio in vitro⁶⁸, se determinó la efectividad de cuatro antisépticos (plata coloidal, yodo, clorhexidina e hipoclorito sódico) sobre cuatro biopelículas bacterianas diferentes. El hipoclorito sódico y el yodo fueron más eficaces que la clorhexidina. Después de una hora de incubación, el hipoclorito sódico y el yodo mostraron una efectividad del 100% en todas las biopelículas probadas. Por otra parte, la plata coloidal era por lo general ineficaz. Estos resultados se confirmaron en otro estudio in vitro⁷⁸ que comparaba los efectos de varios antisépticos en células plantónicas y células de biopelícula de *Burkholderia cepacia*, anteriormente conocida como *Pseudomonas cepacia*. No se obtuvo ningún efecto con gluconato de clorhexidina al 0,1% y 0,2%, ni con cloruro de benzalconio 0,1% frente a células de biopelícula de *B. cepacia*. El gluconato de clorhexidina al 0,5% y el cloruro de benzalconio al 0,5% fueron apenas eficaces frente a células de biopelícula después de un tiempo de exposición de 60 minutos. Sin embargo, tanto las células plantónicas como las células de biopelícula de *B. cepacia* fueron erradicadas en 15 segundos con PVP-I 10%, etanol 80% v/v e hipoclorito sódico.

A partir de los trabajos publicados anteriormente, la PVP-I 10% parece ser el agente antimicrobiano más prometedor frente a biopelículas.

Tercera acción

Las bacterias en la curación de las heridas

- ¿? ¿Cuál es la diferencia entre contaminación e infección? p. 27
- ¿? ¿Qué significa colonización crítica? p. 29
- ¿? ¿Cómo se define una herida crónica que no cicatriza? p. 31
- ¿? ¿Tienen las bacterias un papel en la cicatrización de las heridas? p. 31

Los antisépticos y la cicatrización de heridas

- ¿? ¿Son los antisépticos citotóxicos? p. 34
- ¿? ¿Estimulan los antisépticos la cicatrización de las heridas? p. 35
- ¿? ¿Cuándo deben utilizarse los antisépticos en el tratamiento de heridas crónicas? p. 37
- ¿? ¿Con qué frecuencia deben cambiarse los apósitos cuando se utiliza PVP-I 10%? p. 38
- ¿? ¿Deben aclararse los antisépticos después de su aplicación? p. 38
- ¿? ¿Cuánto tiempo deben utilizarse los antisépticos? p. 39

Indicación de antisépticos en el tratamiento de heridas durante el proceso de cicatrización

- ¿? ¿Cuáles son los diferentes colores que puede adquirir una herida? p. 40
- ¿? ¿Qué quiere decir tratamiento del lecho de la herida?
¿Cómo pueden tratarse las heridas? p. 43
- ¿? ¿Cómo se reduce la carga bacteriana? p. 44
- ¿? ¿Cómo se eliminan los tejidos necróticos o fibrosos (y también los detritus y el pus)? p. 45
- ¿? Pautas para el desbridamiento quirúrgico antes de la cirugía reconstructiva . p. 46
- ¿? ¿Cómo debe controlarse el exudado? p. 46
- ¿? ¿Cómo se consigue el cierre óptimo de la herida? p. 48

de los antisépticos:

Estimulación de la curación de las heridas

Las bacterias en la curación de las heridas



¿Cuál es la diferencia entre contaminación e infección?

La infección invasiva puede detectarse clínicamente basándose en los cuatro signos de Celso: calor, rubor, dolor y tumor, y en la pérdida de función (*functio laesa*), que se añadió más tarde. Muchas de esas heridas pueden ser difíciles de clasificar. Esto puede representar una colonización crítica (véase más adelante) o una colonización transitoria que no tiene consecuencias clínicas. Una herida puede considerarse infectada cuando la densidad bacteriana de 10⁵ UFC (unidades formadoras de colonias) por gramo de tejido o por cm³ de área de superficie de la herida (utilizando el método de cultivo de biopsia) o de 10⁶ UFC por gramo de tejido (utilizando el cultivo de torunda). Un estudio sugiere que una carga bacteriana superior a 10⁵ UFC/g impide la cicatrización de la herida⁷⁹. Es importante destacar que la presencia de tejido necrótico o de material extraño (incluso injertos cutáneos o piel artificial) pueden reducir la cantidad de carga bacteriana, lo que conlleva un retraso de la cicatrización, de 10⁶ UFC/g a menos de 10⁵ UFC/g⁸⁰. Aparte del número total de bacterias, deben tenerse en cuenta otros factores, como la virulencia de la bacteria y la inmunocompetencia del hospedador^{55:80}.

Virulencia de la bacteria:

Ciertas bacterias son más patógenas que otras⁸¹. Desde 1919⁸² la capacidad de un número bajo de estreptococos betahemolíticos de causar infecciones en las heridas está ampliamente documentada, y los cirujanos plásticos han reconocido no sólo sus efectos destructivos sobre los injertos cutáneos, sino también la necesidad de utilizar agentes antimicrobianos para su erradicación antes del tratamiento^{83;84}. Más recientemente, se ha relacionado la virulencia del patógeno oportunista *P. aeruginosa* con el número mediante la detección del quórum o señales químicas autoinductoras⁸⁵.

Además, hay que prestar atención a las bacterias resistentes (como las MRSA), que tienen un papel importante en la infección cruzada (la contaminación a través del personal médico, de enfermería y otros pacientes).

Inmunocompetencia comprometida del hospedador:

La infección de una herida puede verse influida por varios factores locales o sistémicos tales como:

- Déficit vascular
- Edema
- Diabetes
- Alcoholismo
- Malnutrición
- Tabaquismo
- Inmunosupresión por quimioterapia, radioterapia o heridas extensas
- Fármacos: p.ej., esteroides, AINE, hidroxiurea
- etc.

Aparte del retraso en la cicatrización de la herida, otros signos clínicos y biológicos característicos de infección en una herida crónica son⁸⁶:

- Eritema extenso
- Edema
- Pus

- Aumento de la temperatura cutánea
- Aumento del dolor
- Aumento del exudado
- Alteración del color del exudado
- Olor
- Aspecto friable del lecho de granulación
- Signos sistémicos como pulso elevado, temperatura corporal elevada o aumento del recuento de neutrófilos.

Estos signos adicionales han sido validados por Gardner y col⁸⁶.



¿Qué significa colonización crítica?

Recientemente se ha revisado el estado de una herida entre contaminación e infección, incluyéndose la colonización crítica y la infección local como estados intermedios dentro del espectro de rasgos clínicos de deterioro⁸⁷⁻⁹⁰. Todavía no se han alcanzado unas definiciones consensuadas (véase la tabla 3), pero la colonización crítica parece caracterizarse por un fracaso de la progresión hacia la cicatrización.

Sin embargo, en el momento de la colonización crítica pueden aparecer ciertos signos clínicos sutiles^{95,96}.

- Aumento del dolor, especialmente durante el cambio de apósitos
- Aumento del exudado seroso (incluso antes de que aparezca purulencia u olor)
- Aumento del tejido de granulación friable
- Alteración del color de ésta última, que se vuelve rojo oscuro mate
- Sobregranulación
- Fracaso o retraso de la cicatrización⁹¹
- Aumento de la temperatura local⁹

Son necesarios estudios clínicos y bacteriológicos complementarios para dar una definición exacta de colonización crítica.

Tabla 3: Fases del espectro de infección de las heridas.

Contaminación →	El número de microbios es relativamente bajo (excepto en algunas heridas traumáticas) crecen, se dividen o persisten. No hay signos de infección, y no hay retraso en la cicatrización.
Colonización →	Población microbiana equilibrada que persiste a pesar de los mecanismos de defensa del hospedador sin inducir el desarrollo de síntomas clínicos o retrasar la cicatrización.
Colonización crítica →	Ausencia de signos patentes de infección, pero con signos sutiles como aumento del dolor y exudado, tejido de granulación oscuro o friable y olor. Retraso de la cicatrización.
Infección Focal →	Eritema de menos de 2 cm y dolor, con aumento del exudado, cambio de color, tejido de granulación friable y sangrante y olor. Puede haber tejido necrótico o dehiscencia. Retraso de la cicatrización.
Infección de la herida →	Invasión y multiplicación de microorganismos en el tejido subyacente del lecho de la herida, que provoca lesiones celulares y la respuesta del hospedador. Los signos clínicos de infección están presentes y se interrumpe el progreso de la cicatrización. Mayor riesgo de infección generalizada (septicemia).



¿Cómo se define una herida crónica que no cicatriza?

Una herida que no cicatriza es una herida que no progresa y que no se cierra en el marco temporal esperado, a pesar de recibir el tratamiento óptimo⁹¹. Hay que mencionar que ciertos estudios sugieren que una herida que no ha reducido su tamaño en un 30% tras cuatro semanas tiene pocas posibilidades de cicatrizar después de 12 semanas⁹²⁻⁹³.



¿Tienen las bacterias un papel en la cicatrización de las heridas?

Las biopsias cuantitativas han demostrado que la cicatrización de úlceras no infectadas de los pies (en pacientes diabéticos) está relacionada con la carga bacteriana⁹⁴. Por ejemplo, una carga bacteriana de 105 ó 106 UFC/g se asocia con una tasa de cicatrización de 0,15 cm por semana, mientras que una carga bacteriana de más de 106 UFC/g se asocia con una tasa de cicatrización de 0,05 cm por semana⁹⁴. Las heridas alojan comunidades complejas de especies microbianas mixtas que incluyen tanto aerobios como anaerobios⁹⁵. Las siguientes especies son las que se aíslan con mayor frecuencia en heridas crónicas infectadas: *S. aureus*, Streptococcus, *P. aeruginosa*, y anaerobios⁹⁶⁻⁹⁷. También pueden encontrarse estafilococos coagulasa-negativos, Enterococcus, las bacterias y las levaduras entéricas.

Un estudio anterior indicó que en heridas crónicas, el aislamiento de *S. aureus* no modificaba el proceso de cicatrización, mientras que el aislamiento de bacterias Gram-negativas (*Pseudomonas* o *Proteus*) o de *Bacteroides* se asociaba con necrosis y retraso de la cicatrización⁹⁸. Sin embargo, estudios más recientes⁹⁹⁻¹⁰⁰ basados en biopsias de úlceras de las piernas parecen mostrar que incluso en pequeño número (colonización crítica), pueden provocar un retraso de la cicatrización. Aunque *P. aeruginosa* puede causar daños directos (por la liberación de toxinas), el *S. aureus* actúa indirectamente causando una reacción inflamatoria que provoca necrosis de los vasos sanguíneos⁹⁹⁻¹⁰⁰. Se cree que los ambientes húmedos favorecen la colonización de las úlceras en las piernas por *P. aeruginosa*, mientras que los ambientes secos podrían favorecer la colonización por *S. aureus*⁹⁵.

Recientemente se han llevado a cabo estudios^{99:100}, basados en biopsias de úlceras de las piernas (que no muestran signos clínicos de infección), para explicar la repercusión de las bacterias en la cicatrización. Hay que distinguir las bacterias de superficie de las que se hallan por debajo del lecho de la herida (profundas)¹⁰⁰. Las bacterias superficiales o las del exudado no afectan a la cicatrización de las heridas crónicas salvo si son patógenas o si están presentes en gran cantidad¹⁰⁰. Sin embargo, las bacterias situadas en profundidad pueden causar una reacción inflamatoria infraclínica (véase la figura 3) que provoca una vasculitis necrotizante^{99:101}.

Esta vasculitis (véase la figura 4) puede causar un retraso de la cicatrización de la herida. Estos estudios^{99:100}, sugerían que esas bacterias profundas debían ser eliminadas para reducir la inflamación vascular. Las biopsias de úlceras de las piernas mostraban que la PVP-I 10% penetra bajo el lecho ulceroso y destruye a las bacterias que encuentra allí.

A diferencia del yodo, la plata en forma de nanocristales destruye las bacterias superficiales, pero no las de las capas profundas del lecho de la herida (datos procedentes de biopsias cuantitativas)¹⁰³. No se ha demostrado una actividad en las capas más profundas del lecho de la herida con otras formulaciones a base de plata y con otros antisépticos. Los derivados del cloro (como los hipocloritos) y la clorhexidina se unen a la superficie de los tejidos de la herida⁸.

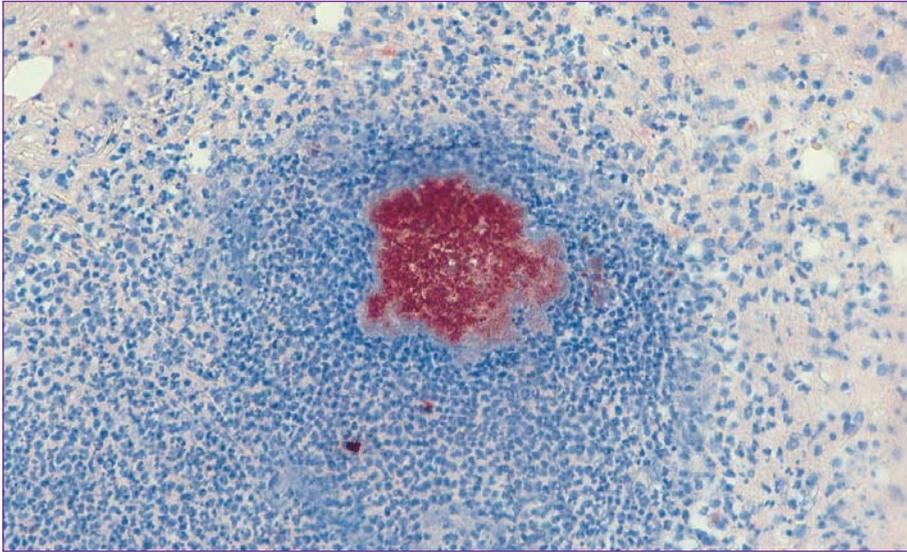


Figura 3: Sección histológica que muestra una acumulación de bacterias profundas (bajo el lecho de la úlcera) rodeada por una corona de células inflamatorias.102.(Fuente: Prof. G. E. Piérard)

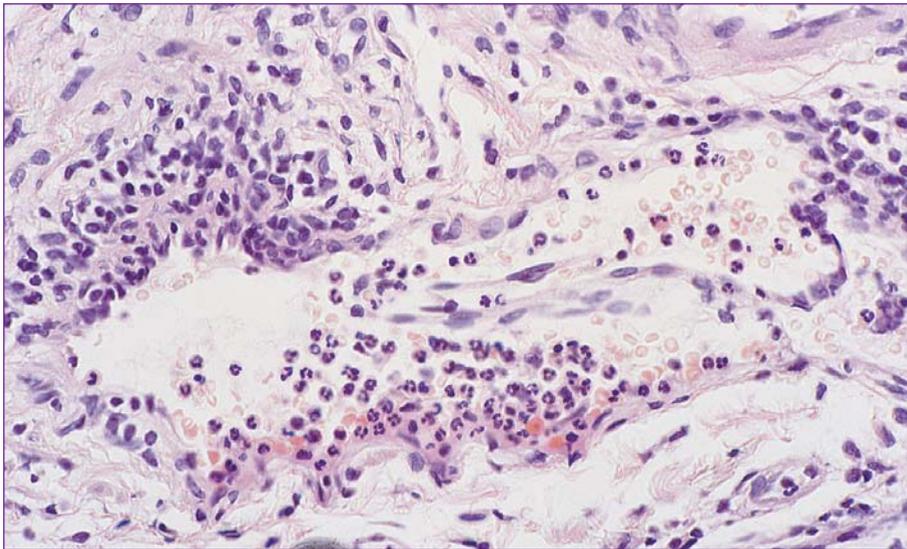


Figura 4: Sección histológica que muestra la presencia de numerosos neutrófilos infiltrados en la integridad de los vasos sanguíneos.102. (Fuente: Prof. G. E. Piérard)

Los antisépticos y la cicatrización de heridas



¿Son los antisépticos citotóxicos?

Está ampliamente aceptado que los antisépticos son citotóxicos. Sin embargo, un análisis de la literatura indica que las pruebas que respaldan este punto de vista derivan en su mayoría de estudios in vitro con fibroblastos o queratinocitos humanos¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Puesto que estas células se probaron en condiciones en las que se aislaron de su medio natural, estas observaciones deben trasladarse con cautela a las situaciones clínicas. Estos estudios son esenciales en la evaluación de los antisépticos, preliminarmente en modelos animales¹⁰⁸ o en el uso in vivo. El análisis retrospectivo de estudios clínicos indica que la citotoxicidad puede haber sido sobreestimada en algunos casos¹⁰⁹. Niedner y col. observaron que los estudios in vivo en seres humanos y animales excluían efectos citotóxicos para PVP-I 10%¹¹⁰.

El hecho de que la PVP-I 10%, contrariamente a la clorhexidina y a la sulfadiacina argéntica, no induzca la destrucción de las células que expresan el factor de coagulación F XIIIa (que facilita la unión de la fibrina al colágeno y la remodelación de la matriz) respalda su falta de citotoxicidad clínica en úlceras de las piernas¹⁰⁰. Los datos histológicos¹⁰⁰ mostraron que:

- La vascularización era mejor después de la aplicación de PVP-I 10% que después de clorhexidina o sulfadiacina argéntica.
- La clorhexidina y la sulfadiacina argéntica (a diferencia de la PVP-I 10%) causaron una destrucción de las células cutáneas que expresaban el factor F XIIIa, lo cual podría interpretarse como otro signo de citotoxicidad in vitro.

Además, datos recientes muestran una ausencia de efectos perjudiciales de PVP-I 10% en el cartílago, a diferencia de la clorhexidina, que causa condrolisis¹¹¹⁻¹¹⁵.



¿Estimulan los antisépticos la cicatrización de las heridas?

Varios estudios^{99,100} en úlceras de piernas no infectadas y desbridadas (heridas rojas con pocos focos de fibrina amarillenta) sugieren que la aplicación de PVP-I 10% (Betadine®) bajo un hidrocoloide puede estimular la cicatrización comparado con el hidrocoloide solo (véase la figura 5).

En estos estudios^{99,10}, los datos histológicos existentes para algunas úlceras ofrecían alguna explicación. Las úlceras tratadas con PVP-I 10% (Betadine®) mostraron:

- Una disminución de la agregación de los neutrófilos.
- Una disminución de la inflamación vascular de los capilares (vasculitis) del lecho de la herida. Esto podría explicarse por la disminución de la agregación de los neutrófilos (véanse las figuras 6 y 7).

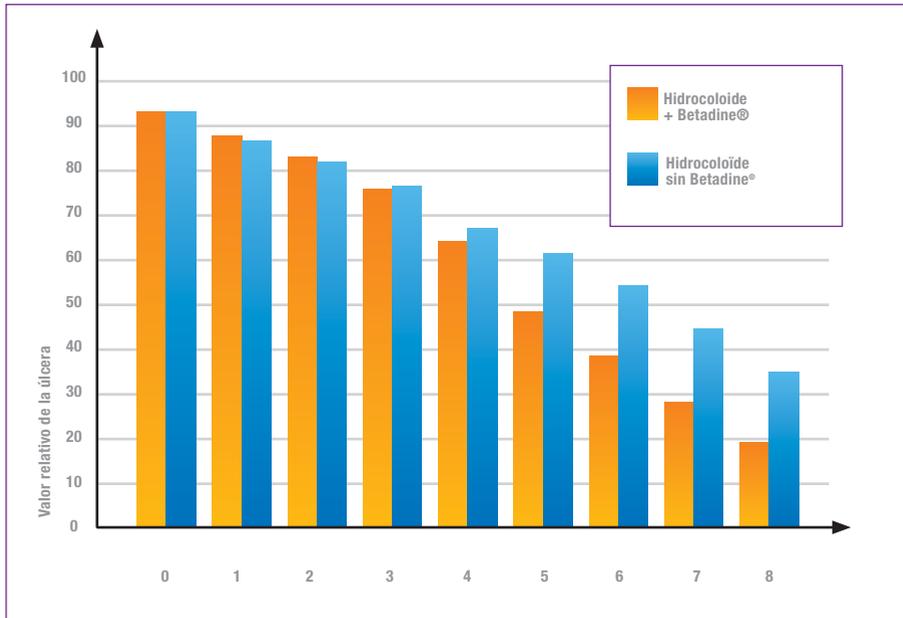


Figura 5: Reducción del área relativa de la úlcera de la pierna durante el tratamiento. En marrón, las úlceras se lavaron con suero fisiológico, y luego se aplicó PVP-I 10% y se cubrieron con un hidrocoloide, seguido de un vendaje compresivo. En azul, el mismo tratamiento aplicado sin el uso de PVP-I 10%. ($p < 0,001$ después de la primera semana de tratamiento)¹⁰².

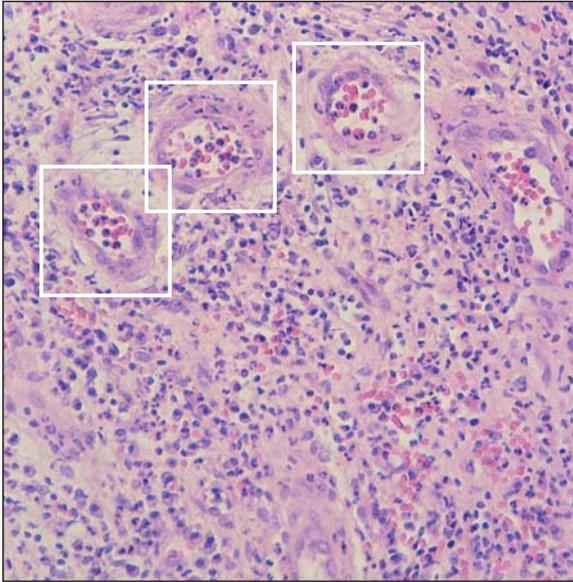


Figura 6: Sección histológica de una úlcera de pierna tratada con hidrocoloide solo. Se aprecia una agregación diseminada de neutrófilos en los vasos sanguíneos, así como signos de vasculitis¹⁰². (Fuente: Prof. G.E.Piérard)

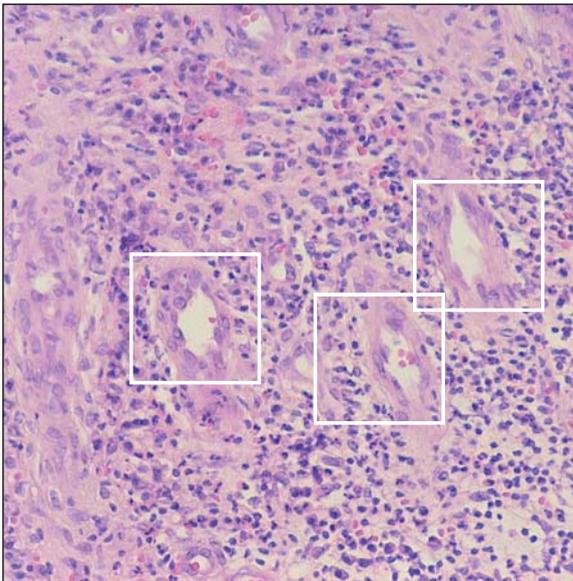


Figura 7: Sección histológica de una úlcera de pierna tratada con PVP-I 10% cubierta con un hidrocoloide. Se aprecia una disminución de la agregación de los neutrófilos y también una reducción de la vasculitis¹⁰².(Fuente: Prof. G.E.Piérard)

Un estudio reciente¹⁰⁰ comparó el efecto de tres productos antimicrobianos (clorhexidina, PVP-I 10% y sulfadiacina argéntica) en la cicatrización de úlceras de piernas sin signos clínicos de infección. Los resultados demostraron que sólo PVP-I 10% estimulaba la cicatrización.



¿Cuándo deben utilizarse los antisépticos en el tratamiento de heridas crónicas?

Los antisépticos se han utilizado en heridas infectadas y colonizadas críticamente^{53:91}. El suero fisiológico solo se ha empleado tradicionalmente para limpiar heridas, excepto en pacientes inmunocomprometidos y diabéticos, en los que se recomienda usar antisépticos. Sin embargo, puede considerarse el uso de antisépticos en todas las heridas infectadas y colonizadas críticamente, conjuntamente con el desbridamiento adecuado.

Las heridas crónicas infectadas pueden caracterizarse por⁸⁵:

- Eritema extenso,
- Edema,
- Pus,
- Aumento de la temperatura cutánea,
- Dolor,
- Alteración del color de los exudados,
- Olor,
- Signos sistémicos como pulso elevado, temperatura corporal elevada o aumento del recuento de neutrófilos.

La colonización crítica de heridas crónicas se ha caracterizado por^{55:56}:

- Aumento del dolor, especialmente durante el cambio de apósitos,
- Aumento del exudado seroso (incluso antes de que aparezca más purulencia u olor),
- Aumento del tejido de granulación friable,
- Alteración del color de ésta última, que se vuelve rojo oscuro,
- Sobregranulación,
- Fracaso o retraso de la cicatrización⁹¹
- Aumento temperatura local⁵⁵

Sin embargo, algunas de estas características son controvertidas, y a falta de pruebas científicas adecuadas, no todos los profesionales recomiendan el uso de antisépticos como "cobertura".



¿Con qué frecuencia deben cambiarse los apósitos cuando se utiliza PVP-I 10%?

La frecuencia de la sustitución de los apósitos depende básicamente de los criterios clínicos descritos anteriormente. Si la herida está infectada, los apósitos deben cambiarse una o dos veces al día. En un estudio clínico reciente¹⁰⁰ sobre úlceras crónicas de piernas contaminadas o críticamente colonizadas, se utilizó PVP-I 10% en combinación con apósitos hidrocoloides. La frecuencia del uso de PVP-I 10% fue la misma que la de los cambios recomendados para los apósitos coloides.



¿Deben aclararse los antisépticos después de su aplicación?

La necesidad de aclarar el antiséptico después de un cierto período de aplicación (el período necesario para su acción antimicrobiana) tenía la finalidad de evitar:

- La citotoxicidad del antiséptico en los tejidos vivos
- La posible interacción con los apósitos que se aplican más tarde.

Este concepto debe reevaluarse.

Citotoxicidad:

La citotoxicidad del tejido depende del antiséptico utilizado, su concentración (cantidad), y la formulación y frecuencia utilizadas. Varios artículos que revisaban el uso de antisépticos en heridas llegaron a la conclusión de que la mayoría de antisépticos mostraban una citotoxicidad in vitro dependiente de la concentración, hacia las células cutáneas o los leucocitos, pero también una ausencia de toxicidad in vivo en modelos animales y humanos en las concentraciones utilizadas en la práctica clínica^{353;109;116-121}.

La PVP-I 10%, por ejemplo, no muestra ninguna citotoxicidad in vivo, a diferencia de la clorhexidina y la sulfadiacina argéntica¹⁰⁰.

Obviamente, existen diferencias entre antisépticos en la actividad bactericida, la resistencia y su efecto en la cicatrización de las heridas^{3;100;110;122}. Por ejemplo, los compuestos a base de yodo son los únicos que mostraron, en estudios controlados en animales y humanos, una aceleración de la cicatrización de las heridas^{100;123-125} mientras que para la mayoría de antisépticos restantes, no existen datos controlados y objetivos^{3;109}. Este efecto positivo del yodo resultó ser igualmente cierto en ausencia de signos clínicos de infección¹²⁶, lo que indica que podría incluso ser beneficioso dejar la PVP-I en la herida sin aclararla^{100;127;128}.

Interacciones con los apósitos:

A partir de los estudios publicados 99;100, y de la experiencia clínica con el uso de combinaciones de antisépticos y apósitos, parecería que no existen datos publicados que muestren una interacción negativa en el uso combinado, especialmente en el caso de la PVP-I 10% con sus diferentes tipos de apósito, que comprenden hidrocoloides, alginatos, hidrogeles y películas de poliuretano. Probablemente no hay ninguna necesidad de aclarar la PVP-I 10% de la herida después de la aplicación.



¿Cuánto tiempo deben utilizarse los antisépticos?

Cuando se invierten los signos clínicos de infección o de colonización crítica, es lógico retirar los antisépticos del tratamiento de la herida.

Indicación de antisépticos en el tratamiento de heridas durante el proceso de cicatrización_



¿Cuáles son los diferentes colores que puede adquirir una herida?

En la caracterización de una herida, el color puede ser una indicación útil de la fase de curación, y usarse para el tratamiento activo.

Negro: (Figura 8)

Estos son tejidos desvitalizados (gangrena) que pueden ser blandos (húmeda) o firmes (seca). Estos tejidos deben eliminarse por desbridamiento.

Verde: (Figura 9)

La herida está infectada por *P. aeruginosa*.

Amarillo: (Figura 10)

Estos son tejidos dehiscentes. Pueden ser blandos (húmedos) o firmes (secos) con tendencia a separarse. La fibrina debe eliminarse por desbridamiento o mediante el uso de apósitos autolíticos.

Rojo: (Figura 11)

Este es tejido de granulación, que es firme y húmedo. El tejido de granulación puede volverse más oscuro, más friable y maloliente según el tipo de bacteria presente. Puede haber sobregranulación. Este tejido debe controlarse, porque puede dificultar la reepitelización.

Rosado: (Figura 12)

Este color señala una epitelización satisfactoria.



Figura 8: Herida negra



Figura 9: Herida verde



Figura 10: Herida amarilla



Figura 11: Herida roja



Figura 12: Herida rosa



¿Qué quiere decir tratamiento del lecho de la herida? ¿Cómo pueden tratarse las heridas?

El tratamiento de las heridas se divide esquemáticamente en dos fases:

1. Tratamiento del lecho de la herida
2. Estimulación de la cicatrización de la herida.

Los datos siguientes proceden de diferentes artículos⁸⁵⁻¹²⁸⁻¹³⁸. La estimulación de la cicatrización de la herida puede conseguirse únicamente después de haber tratado el lecho de la herida. En otras palabras, el tratamiento no será eficaz si el lecho de la herida no está "en buenas condiciones" (sin fibrina, sin infección, sin necrosis, etc.). Los cultivos de queratinocitos son frágiles, pero los injertos agarran solamente después de haber preparado óptimamente el lecho de la herida¹³⁹⁻¹⁴¹. Un estudio reciente señala que los injertos de queratinocitos tienen más éxito cuando la carga bacteriana en las úlceras venosas de las piernas es baja¹⁴². En este estudio las úlceras de las piernas se dividieron en dos partes antes de aplicar el injerto de queratinocitos:

- Una parte de la úlcera se limpiaba con PVP-I 10% (Betadine®).
- La otra parte no recibía ningún antiséptico

El injerto de queratinocitos solamente se agarraba con éxito al lugar de la úlcera que se había limpiado con PVP-I 10% (Betadine®) y se reducían los recuentos de bacterias.

En una situación ideal la herida debe:

- Estar libre de infección
- Estar totalmente desbridada de tejido gangrenoso o necrótico
- Tener un lecho bien vascularizado
- Tener un exudado controlado.

Por tanto, el tratamiento local de las heridas incluye:

- La reducción de la carga bacteriana
- La eliminación de la necrosis o la fibrina (desbridamiento)
- La reducción del exceso de exudado
- La restauración o la corrección de la disfunción tisular o celular (p.ej., compresión, niveles de glucosa, etc.)
- La restauración del equilibrio bioquímico entre la degradación y la formación de tejido

El objetivo final de cada profesional que trata una herida es garantizar la formación de un buen tejido de granulación para facilitar el cierre de la herida, ya sea naturalmente con la ayuda de apósitos, o con la ayuda de procedimientos de injerto. En los siguientes párrafos se comentan algunos de estos aspectos del tratamiento de las heridas.



¿Cómo se reduce la carga bacteriana?

Se ha demostrado una correlación entre la reducción de la carga bacteriana y una mayor tasa de cicatrización de heridas¹⁴³, y se ha sugerido una relación causal. Las pruebas de la eficacia de los agentes antimicrobianos tópicos en el tratamiento de heridas son confusas¹⁴⁴.

Los apósitos impregnados con povidona yodada o plata pueden ser útiles para controlar la carga bacteriana de la piel y la superficie de la herida. A diferencia de la plata nanocrystalina¹⁰⁸, el yodo (en forma de PVP-I 10%) también permite controlar la carga bacteriana de las capas más profundas de la herida⁹⁹⁻¹⁰⁰.

La PVP-I 10% también puede tener un papel en el control de la infección reduciendo el número de bacterias patógenas capaces de causar una infección cruzada⁵⁸. La PVP-I 10% ha demostrado ser la mejor elección en esta indicación, porque no selecciona las cepas de bacterias resistentes y porque ha demostrado su eficacia frente a MRSA, a diferencia de la clorhexidina y la cetrimida, por ejemplo^{7,10-15}, o de los antibióticos tópicos (véase la página 20).



¿Cómo se eliminan los tejidos necróticos o fibrosos (y también los residuos y el pus)?

El desbridamiento es una parte esencial del tratamiento agudo y crónico de las heridas. En las heridas crónicas, es preciso desbridar regularmente para reducir la carga necrótica. El desbridamiento también reduce la carga bacteriana.

El desbridamiento quirúrgico riguroso es la forma más rápida y eficaz de eliminar los restos y el tejido necrótico¹³⁷. Antes de efectuar un desbridamiento, y también después, hay que lavar las heridas. En esta fase, el uso de antisépticos también está justificado debido al riesgo de contaminación.

El desbridamiento quirúrgico se suele efectuar por las siguientes razones¹⁴⁵:

- Grandes áreas de necrosis o gangrena,
- Amplios tejidos infectados asociados,
- Huesos o tendones infectados o desvitalizados que hay que eliminar.

El desbridamiento quirúrgico amplio debe efectuarlo un profesional con experiencia.

El desbridamiento enzimático, el cierre asistido por vacío (CAV) y el desbridamiento autolítico mediante el uso de un apósito (alginato, hidrogel e hidrofibra, básicamente) puede utilizarse como adyuvante del desbridamiento quirúrgico⁵⁶.

El mecanismo de desbridamiento incluye la irrigación de la herida y técnicas de remolino. Pueden utilizarse corrientes de agua de alta o baja presión para eliminar bacterias, partículas de material y restos necróticos de las heridas, pero esta técnica podría, en teoría, empujar más a las bacterias hacia los tejidos blandos¹³⁷.



Pautas para el desbridamiento quirúrgico antes de la cirugía reconstructiva.

Existen todavía opiniones divergentes sobre el momento del desbridamiento y la reconstrucción. Algunos son partidarios de un desbridamiento "de masa con forma de tumor" y cubrimiento inmediato con colgajo, mientras que otros prefieren esperar a que la herida muestre un buen tejido de granulación antes de proceder con la reconstrucción. El primer enfoque no sólo es económicamente sólido, puesto que acorta la estancia hospitalaria, sino que también tiene el objeto de reducir la colonización bacteriana con el cubrimiento inmediato con colgajo. Sin embargo, existe el riesgo de colocar un colgajo sobre tejido "no sano" que favorecería el progreso de la infección crónica, y finalmente, el fallo y la pérdida del colgajo. La reconstrucción inmediata después del desbridamiento es preferible en los pacientes con heridas relativamente limpias. Las heridas más extensas y sucias se benefician más de un enfoque en fases. En este caso, la herida puede cubrirse durante el tiempo que hay entre el desbridamiento y la reconstrucción con un gel de PVP-I 10% cubierto con una gasa para reducir el riesgo de colonización bacteriana y para preparar el lecho de la herida para el cubrimiento con el colgajo.



¿Cómo debe controlarse el exudado?^{128;131}

El fluido de las heridas, o exudado, puede tener efectos perjudiciales sobre la cicatrización, sobre todo en heridas crónicas. Este fluido contiene, además de bacterias y sus metabolitos tóxicos, niveles excesivos de citoquinas proinflamatorias, proteínas metálicas y séricas de la matriz y proteínas modificadas por los radicales

libres^{129:146-153}. Estos mediadores no solo prolongan la fase inflamatoria en la que se suspenden las heridas crónicas, sino que conducen a una maceración del borde de la herida y a daños en el tejido del lecho, interfiriendo con la reepitelización de la herida. Un ejemplo que demuestra la importancia de la eliminación del exudado es un estudio que evaluaba el uso de piel artificial en úlceras de las piernas¹⁵⁴. En este estudio, se utilizaron dos técnicas para el tratamiento del lecho de la herida para controlar el exudado: desbridamiento quirúrgico seguido de aplicación local de antiséptico, o bien aplicación de un preparado yodado de liberación sostenida cubierto de una gasa no adhesiva. Cuando el exudado disminuyó, se aplicaron los sustitutos de la piel. Los resultados obtenidos con ambas técnicas eran similares, y la eliminación del exudado resultó ser el principal factor del éxito de este tratamiento.

El exudado puede eliminarse (o reducirse significativamente) de dos maneras:

- **Directamente:** vendajes compresivos, apósitos absorbentes, sistema de presión negativa (CAV).
- **Indirectamente:** tratando las causas del mismo. Si el exudado está causado por bacterias (la mayoría de los casos) deberán utilizarse los antisépticos adecuados para reducir la carga bacteriana.

Es improbable que un método directo para controlar el exudado en las úlceras venosas de las piernas (p.ej. mediante vendajes absorbentes) sea eficaz, por sí solo, si la causa subyacente del exudado no se ha tratado¹³¹.



¿Cómo se consigue el cierre óptimo de la herida?

El cierre de la herida puede conseguirse con métodos diferentes, que incluyen el uso adyuvante de povidona yodada^{55:148}:

- Uso de injertos o colgajos,
- El uso de apósitos "activos",
- Uso de factores de la cicatrización de las heridas (por ejemplo, citoquinas, factores de crecimiento),
- El uso de equivalentes de la piel obtenidos por bioingeniería,
- La creación de un ambiente húmedo (mediante hidrocoloides u otros apósitos modernos).

Colgajos

Los principios que guían la elección de un colgajo en la reconstrucción de heridas crónicas son:

- Tejido bien vascularizado,
- Relleno de los espacios muertos,
- Mínimas complicaciones en el sitio donante,
- Reavance del colgajo posible en caso de recurrencia.

En el pasado reciente se consideraron los colgajos musculares y musculocutáneos como la indicación óptima para la reconstrucción de úlceras de presión y otras heridas crónicas infectadas. Se ha demostrado que la adición del tejido muscular a un colgajo es útil para controlar la infección. Sin embargo, también se obtienen resultados clínicamente buenos con colgajos fasciocutáneos. Sin tener que sacrificar el tejido muscular, tienen menos complicaciones en el sitio donante. El uso de un tipo de colgajo u otro varía según las preferencias individuales. Los resultados parecen ser similares en términos de cicatrización de la herida, siempre y cuando sean efectuados por equipos con experiencia. La pauta postoperatoria inmediata es de importancia capital para la tasa de éxito inme-

diato. Dos pasos resultan determinantes: uno es un drenaje adecuado durante dos o tres semanas, y el otro es el uso de camas con circulación de aire y con pérdida baja de aire para evitar una presión excesiva sobre el propio colgajo y otras zonas sensibles.

La recurrencia puede ser de hasta un tercio independientemente del tipo de colgajo utilizado para cubrir la herida. Se han publicado cifras bajas de recurrencia tras seleccionar adecuadamente a los pacientes y utilizando un abordaje en equipo entre cirujanos y medicina de rehabilitación. Este abordaje en equipo es determinante con fines educativos y de rehabilitación del paciente. Sin embargo, la selección del paciente es un tema más delicado. Como se ha demostrado que los pacientes con mal cumplimiento tienen una alta tasa de recurrencias, no se refleja de forma individual que un paciente particular tenga una mejor vida después del tratamiento quirúrgico.

Injertos

Los injertos cutáneos pueden efectuarse utilizando diferentes tipos de material: aloinjertos procedentes del banco de tejidos, o injertos autólogos de piel (espesor parcial, expandidos o no, espesor completo, pinch graft). Los injertos de piel de espesor parcial se suelen obtener de una zona donante específica: el cuero cabelludo es un buen ejemplo. Esta técnica permite esconder la cicatriz, que procede de la zona cosechada, dentro del pelo tras su recrecimiento. Después del rasurado y de inyectar un líquido inerte (agua estéril) entre la gálea y la región subcutánea, se obtiene un pequeño fragmento de piel utilizando un dermatomo (2/10 a 4/10 de mm). Cuando esta zona no puede utilizarse como sitio donante, pueden usarse los muslos, las piernas, el abdomen y el tórax. Este injerto puede usarse con o sin expansión cutánea (x1,5, x2, x4) según los requisitos de la zona receptora y la superficie de las zonas donantes disponibles. Para superficies pequeñas, especialmente en niños o mujeres (en las que es deseable un mejor resultado cosmético), se adapta un injerto cutáneo de espesor parcial procedente del cráneo. Cuando se trata de superficies muy grandes, la "técnica del sándwich", que combina seis autoinjertos multiplicados por dos aloinjertos, pueden dar resultados satisfactorios en términos del agarre del injerto. Las complicaciones son la hemorragia perioperatoria, la retracción secundaria, debida a la delgadez del injerto cutáneo y al bajo porcentaje de dermis que contiene.

El injerto cutáneo de espesor completo puede obtenerse en zonas seleccionadas en las que se puede conseguir piel completa, p.ej. los pliegues anteriores de la ingle, el bajo abdomen, los flancos u otras zonas de flexión. La cantidad de piel es limitada. Este tipo de injerto cutáneo, menos proclive a la retracción secundaria, se recomienda cuando se injertan en pequeñas zonas situadas en zonas mecánicamente exigentes, como los pies y las manos.

Factores de cicatrización:

1. Factores de crecimiento¹⁴⁸:

- Atraen diversos tipos de células a la herida.
- Estimulan la proliferación celular.
- Promueven la angiogénesis.
- Regulan la síntesis y la degradación de la matriz extracelular.

Sin embargo, debe haber un buen equilibrio entre todos estos mecanismos. Hasta la fecha, se han aplicado tópicamente varios factores de crecimiento a las heridas crónicas, con resultados variables^{130:148;155-15}. El factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF-BB, Regranex®) fue aprobado en 1997 para su uso en úlceras de pie diabético no infectadas. Actualmente, el factor de crecimiento de los queratinocitos 2 (FGF-10, Repifermin®), un lisado de queratinocitos de prepucio cultivados que contiene factores de crecimiento (Lyphoderm®) para úlceras venosas, y el factor de estimulante de los granulocitos de colonias de macrófagos (GM-CSF) en úlceras diabéticas infectadas y úlceras venosas, siguen en fase de investigación. Dentro de la misma categoría se pueden considerar los concentrados de factor de crecimiento derivado de plaquetas autólogas. Las plaquetas aisladas de la sangre del paciente se lisan y los factores de crecimiento liberados se llevan a la herida en suero coagulado (SmartPREP2, AutoloGel)¹⁵⁹⁻¹⁶². Otro desarrollo interesante es la posibilidad de introducir ADN en las heridas para codificar el gen del PDGF-BB utilizando una matriz colágena (matriz activada por genes (MAG)). Las células de la herida incorporan el ADN y empiezan a sintetizar transitoriamente el factor de crecimiento por sí mismas¹⁶³. Actualmente se está llevando a cabo una investigación prometedora para

analizar el papel de la transferencia in vivo de factores de crecimiento directamente en heridas con una pistola de genes o técnicas de microsiembra, y tecnologías de transferencia génica in vivo en la que se transforman genéticamente cultivos celulares autólogos para sobreexpresar los factores de crecimiento de elección en las heridas después del trasplante celular¹⁸⁶⁻¹⁹⁷.

Se reconoce generalmente que el potencial de los factores de crecimiento en las heridas crónicas aumentaría significativamente si se pudiesen identificar los requisitos individuales de cada paciente. En el futuro, los factores de crecimiento podrían administrarse secuencialmente, en combinación o a intervalos temporales, para proporcionar las señales estimuladoras adecuadas para diferentes células de heridas y en el momento adecuado durante las diferentes fases de la curación.

Sin embargo, los resultados clínicos de la aplicación tópica de factores de crecimiento en heridas crónicas no han sido tan espectaculares como se esperaba¹⁴⁸. El tiempo de semivida corto así como las altas concentraciones de proteinasas presentes en las heridas crónicas limita la efectividad de la terapia protéica con factor de crecimiento. Por tanto, los procedimientos de transferencia génica para aportar ADN a las células que rodean la herida representan un abordaje más prometedor. Otros abordajes destacados deberían concentrarse en el bloqueo de las proteinasas mediante, por ejemplo, tecnologías de terapia génica.

2. Yodo:

El efecto del yodo se ha analizado en varios estudios. Los resultados parecen mostrar un efecto estimulante de la cicatrización del yodo, incluso en heridas sin signos clínicos de infección⁹⁷⁻⁹⁸. Este efecto se debe principalmente a la activación de los macrófagos con la liberación de TNF- α y a la disminución de la vasculitis^{99;100-127}.

Apósitos activos

En línea con la introducción de nuevos productos de bioingeniería en el mercado de la curación de heridas, los apósitos se reformulan, y se presentan nuevos apósitos como productos de atención avanzada que ofrecen la estimulación activa de la cicatrización de las heridas^{129;130;132;133;136;147}. Estos apósitos pueden dividirse bien por su capacidad de liberar agentes antisépticos o moléculas bioactivas, liberados después de humedecer el apósito, o por la acción de las proteasas presentes en el exudado. Los antisépticos liberados incluyen plata, yodo, biguanidas (clorhexidina), bisfenoles (triclosán) y miel. Ejemplos de apósitos que liberan moléculas bioactivas son los apósitos reformulados que contienen colágeno, dextranos, ácido hialurónico, o los nuevos formados por una membrana submucosa de intestino delgado porcino (Oasis, PuraPly) o colágenos porcinos preparados especialmente en polímero de hidratos de carbono (E-matrix). Estos últimos también se posicionan en el mercado como matrices para regeneración cutánea igual que otros dos productos, AlloDerm e Integra. AlloDerm es piel de cadáver acelular e Integra es un andamiaje colágeno entrecruzado liofilizado. Ambos se utilizan con más frecuencia en quemados y cirugía reconstructiva. Promogran es una almohadilla amorfa estéril compuesta de colágeno y celulosa regenerada oxidada (CRO). El dispositivo forma un gel por contacto con los exudados de heridas^{198;199}.

Equivalentes cutáneos obtenidos por bioingeniería

Hace más de 25 años, los autoinjertos epidérmicos cultivados se utilizaron por primera vez en pacientes quemados¹⁶⁴ y diez años después se comercializaron como el primer tratamiento autólogo a base de células. Este logro estimuló el desarrollo de diferentes equivalentes de la piel para utilizarlos en heridas crónicas y quemados^{6;130;148;165;166}. Hoy día, muchos de estos productos han obtenido la aprobación de las autoridades o están en proceso de conseguirla. Algunos de estos productos contienen células epidérmicas alogénicas y autólogas o fibroblastos en un componente dérmico. A pesar del gran potencial de estos productos, problemas relacionados con las regulaciones y el reembolso limitan todavía su uso amplio.

Ambiente húmedo ^{167;168}

La piel intacta es sólo parcialmente permeable, para retener la concentración de agua en los tejidos subyacentes. El estrato córneo intacto actúa como una barrera fisiológica, y la reserva de agua está primariamente unida a moléculas de la matriz extracelular, como los glicosaminoglicanos y el ácido hialurónico. Las heridas y úlceras que dañan la piel interrumpen esta homeostasis fisiológica normal de la humedad. La evaporación conduce a una pérdida de hidratación de los tejidos si no se equilibra con mecanismos de reposición: humedad capturada por los componentes de la matriz y extravasación, que está aumentada por la reacción inflamatoria frente a la herida. A finales de los años 70 y principios de los años 80 se desarrollaron apósitos que no sólo favorecían la cicatrización húmeda de las heridas, sino que su tasa controlada de transmisión de humedad y vapor también evitaba la maceración, creando así un ambiente húmedo equilibrado. Estos modernos apósitos de heridas compensan las funciones esenciales que son efectuadas normalmente por la piel indemne. Un ambiente fisiológicamente húmedo para la herida favorece el proceso de cicatrización y proporciona el microclima ideal de muchos procesos que tienen lugar. En estudios con animales se ha demostrado que las heridas húmedas contienen casi el doble de macrófagos que las secas, significativamente menos células inflamatorias y más células proliferativas. Por el contrario, en las heridas secas permanecía un gran número de células inflamatorias y la epitelización se retrasaba¹⁶⁹. Estudios posteriores en seres humanos confirmaron que un ambiente húmedo puede acelerar la respuesta inflamatoria, conduciendo a una proliferación celular y cicatrización más rápida de heridas dermatológicas profundas. En exudados de heridas cubiertas con apósitos oclusivos y semioclusivos se describió un mayor número de células fagocíticas viables, como los neutrófilos y los macrófagos¹⁷⁰. En heridas húmedas ocluidas existe un aumento tanto de la epitelización como de la síntesis de colágeno¹⁷¹. Hay que mencionar que estos vendajes oclusivos no han mostrado efectos tan espectaculares en estudios clínicos en pacientes con heridas crónicas¹⁴⁸. En estudios experimentales estandarizados con animales, así como en ensayos clínicos se ha demostrado que un ambiente de heridas húmedo favorece la reparación de las mismas estimulando las rutas aurocrina y paracrina de los factores de crecimiento secretados^{200;201}. En fluidos de heridas recogidos en apósitos oclusivos, se detectaron enzimas proteolíticas, metaloproteinasas y factores de crecimiento, tanto en

la superficie celular como en tejidos más profundos. En heridas expuestas al aire, sólo aparecen en los tejidos más profundos^{97z} y en menores concentraciones. Estas sustancias facilitan un proceso de cicatrización óptimo y eficaz al degradar el coágulo de fibrina y la escara. Las heridas que están maceradas por un exudado excesivo frecuentemente tienen una cicatrización retardada. El problema no es tan solo la cantidad de exudado, sino también la presencia en el fluido de la herida de gran cantidad de proteasas que no están equilibradas por sus inhibidores naturales.

Los apósitos oclusivos también ofrecen un ambiente pobre en oxígeno, que influye positivamente en la formación de tejido de granulación estimulando la angiogénesis, ya que los nuevos capilares crecen hacia la región de baja presión de oxígeno. El tejido de granulación contiene más componentes moleculares y absorbentes de la humedad que el tejido cicatricial maduro, y puede tratar una cantidad mayor de agua que la piel normal. Habitualmente el exudado disminuye en esta fase de la cicatrización. La epitelización progresiva proporciona una barrera cutánea renovada. El tejido muerto y las costras deben ser eliminadas cuando representan un impedimento físico para la reepitelización o el cierre de la herida. El tratamiento de las heridas, por tanto, debe atender al equilibrio óptimo entre una humedad suficiente para permitir una cicatrización adecuada y evitar los extremos, la deshidratación y la maceración.

Finalmente, es interesante destacar que la aplicación de PVP-I 10% bajo un hidrocoloide permite un aumento significativo del proceso de cicatrización de úlceras de piernas, incluso cuando no hay signos clínicos de infección^{99:100}.

Cuestiones específicas sobre los antisépticos



Cuestiones específicas

- ¿Existe riesgo de alteraciones tiroideas después del uso de antisépticos yodados? p. 57
- ¿Existe riesgo de alergias cuando se utilizan antisépticos? p. 58
- ¿Es ventajoso el uso combinado de diferentes antisépticos? p. 59
- ¿Deben diluirse los antisépticos? p. 61

sobre los antisépticos



¿Existe riesgo de alteraciones tiroideas después del uso de antisépticos yodados?

En circunstancias normales, la glándula tiroides posee mecanismos autorreguladores intrínsecos para adaptarse al exceso de yodo en la sangre, protegiendo de este modo a la tiroides de los efectos inhibitorios del exceso de yodo intratiroideo en la síntesis de hormonas tiroideas¹⁷³. El exceso de yodo tiroideo inhibe la oxidación del yoduro, un primer paso esencial previo a la yodación de la tirosina y a la síntesis subsiguiente de las hormonas tiroideas, la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3)¹⁷⁴. Afortunadamente, esta inhibición aguda de la síntesis hormonal (el efecto agudo de Wolff-Chaikoff) es transitoria, con una duración aproximada de 48 horas, y a continuación la tiroides continúa con la tasa normal de síntesis hormonal y preserva el estado eutiroideo¹⁷³. Esta adaptación para escapar del efecto agudo de Wolff-Chaikoff se debe más probablemente a una disminución del transporte activo del exceso de yoduro plasmático hacia la tiroides, protegiendo así a la glándula de los efectos adversos del exceso de yoduro de la síntesis de hormonas tiroideas¹⁷³. El exceso de yodo se elimina por la orina. El aumento de yodo en la sangre viene seguido de un aumento del yodo en la orina, lo que indica la ausencia de almacenamiento del yodo o de sobreabsorción en la glándula tiroides.

Sin embargo, se han referido algunos casos aislados de problemas tiroideos después de la aplicación de productos a base de yodo, aunque sin signos claros de relación causa-efecto. El análisis de los estudios recientes^{174, 175} indica que el uso prolongado e intensivo de productos a base de povidona yodada no provoca problemas en pacientes eutiroideos; se ha demostrado que el uso de PVP-I en enjuagues bucales (dos veces al día durante seis meses) no causa ningún cambio en la función tiroidea¹⁷⁴.

El uso de un gel de PVP-I 10% en quemaduras que cubren alrededor del 50% del cuerpo muestra variaciones de las hormonas tiroideas que son idénticas a las de los pacientes tratados con los productos no yodados¹⁷⁵. Un estudio más reciente mostró que la irrigación mediastínica en recién nacidos no conduce a cambios de la función tiroidea¹⁷⁶. Otro estudio (que comparaba concretamente el uso de PVP-I 10% con clorhexidina) confirma que el uso de productos yodados en pacientes eutiroideos no altera la función tiroidea¹⁷⁷. Sin embargo, los productos a base de yodo no deben usarse de forma intensa o prolongada en pacientes con trastornos tiroideos o en mujeres embarazadas.



¿Existe riesgo de alergias cuando se utilizan antisépticos?

La alergia a los antisépticos es por lo general baja comparada con la alergia a la mayoría de antibióticos tópicos.

Existe un consenso general respecto a que la dermatitis alérgica por contacto causada por la povidona yodada (PVP-I) es un acontecimiento raro, a la vista de su amplio uso¹⁷⁸. Cuando ésta ocurre, está relacionada con el yodo o con el nonoxinol 9, presente en algunas formulaciones. Los resultados de pruebas de contacto con PVP-I (10% en vaselina, es decir, 1% sin yodo) considerados positivos en la literatura, pueden ser falsos positivos, debidos al efecto irritante de la PVP-I bajo oclusión. En un estudio reciente¹⁸¹, 500 pacientes consecutivos fueron sometidas a pruebas de contacto. En 14 hubo resultados positivos para PVP-I. En un segundo paso, los pacientes positivos se estudiaron de diferente manera. Se aplicó una solución dermatológica de PVP-I dos veces al día (sin oclusión) en la cara palmar del antebrazo (5 x 5 cm) durante siete días, es decir, 14 aplicaciones abiertas (prueba de aplicación abierta repetida o prueba AARP)¹⁸². La prueba, que semeja el uso normal, puede considerarse una prueba de control.

En el día 7, dos pacientes dieron resultado positivo, con 12 negativos. Esto realmente significa que sólo dos (de 500) eran alérgicos a la PVP-I 10% (prevalencia: 0,4%). Hay que destacar que no existe ninguna relación entre la dermatitis alérgica por contacto causada por el yodo y las reacciones anafilactoides de los compuestos de contraste a base de yodo (iónico o no iónico) utilizados en radiología. En este último caso, la reacción está relacionada con la propia molécula de contraste¹⁸⁰.

La alergia a la clorhexidina es rara, aunque su potencial sensibilizante podría estar subestimado¹⁸³. Se han notificado sesenta casos de anafilaxis después del uso de clorhexidina en catéteres venosos centrales¹⁸⁴.

Las reacciones precoces de hipersensibilidad / hipersensibilización a la clorhexidina son más frecuentes que las de la povidona yodada¹⁸⁵.



¿Es ventajoso el uso combinado de diferentes antisépticos?

No existe ninguna ventaja con el uso combinado de diferentes antisépticos. Por el contrario, debe desalentarse por las posibles interacciones entre las diversas moléculas, que pueden producir:

- Una disminución de la actividad antiséptica.
- Irritación
- Efectos secundarios (por ejemplo, formación de manchas negras con la combinación de plata y yodo).

Como regla general, durante un tratamiento deben usarse las mismas familias de antisépticos. Sin embargo, existen algunas asociaciones de antisépticos, como la de clorhexidina y los compuestos de amonio cuaternario (Hac®, Biseptine®)¹⁸⁶⁻¹⁸⁷.

La tabla 4 resume las incompatibilidades entre los principales antisépticos¹⁸⁸.

↓ Antiséptico	↓ Incompatibilidades	↓ Efectos adversos
1) Yodo	Clorhexidina, compuestos de amonio cuaternario, mercuriales, algunos derivados fenólicos, hiposulfatos, tioglicolato	Disminución de la actividad Causticidad
2) Cloro	Derivados aniónicos, derivados catiónicos, materiales orgánicos, hiposulfitos, tioglicolato	Disminución de la actividad
1) Compuestos de amonio cuaternario	Cloro y yodo, mercuriales, plata, ácidos, ácidos colorantes, fenoles, materiales orgánicos, proteínas, aguas duras, jabones (aniones tensoactivos), compuestos no iónicos	Neutralización
2) Surfactantes aniónicos	Cloro y yodo, compuestos de amonio cuaternario	Neutralización más o menos completa
Clorhexidina	Cloro y yodo, ciertos derivados fenólicos, aldehídos, mercuriales, plata, cinc y cobre, ácidos, ácidos colorantes, jabones (aniones tensoactivos), materiales orgánicos, compuestos no iónicos muy entrados	Neutralización más o menos completa Alergias (incluidas la urticaria por contacto, la dermatitis por contacto, raramente anafilaxis)
Fenoles	Tensoactivos catiónicos, cloro y yodo	Neutralización más o menos completa
Hexamidina	Materiales orgánicos	Neutralización más o menos completa
1) Peróxido de hidrógeno 2) Permanganato potásico 3) Peróxido de Cinc	Materiales orgánicos	Solución inestable

Tabla 4: Incompatibilidades entre los principales antisépticos.¹⁸⁸



¿Deben diluirse los antisépticos?

Siempre deben seguirse las recomendaciones de los fabricantes.

La dilución de un antiséptico puede conducir a:

- **Pérdida de efectividad:** la concentración del antiséptico puede ser inferior a su CIM (concentración inhibidora mínima).
- **Inactivación total o parcial por el material orgánico:** siempre debe tenerse en cuenta que los datos in vitro no pueden extrapolarse a una situación clínica.
- **Selección de cepas bacterianas resistentes:** en efecto, el antiséptico puede no matar la bacteria (concentración inferior a la CIM) y puede crear las condiciones necesarias para la selección.

Generalmente, la PVP-I 10% no debe diluirse más de 10 veces. Se puede diluir para lavar una herida^{125,189-191} o para irrigación intermitente o continua¹⁹².

Conclusión



Conclusión

El uso de antisépticos en el tratamiento de heridas, especialmente las de tipo crónico está registrado desde hace milenios. En los últimos 100 años ha habido cierta confusión sobre la distinción entre antisépticos y desinfectantes, debiendo reservarse estos últimos para la esterilización de lavabos y biberones e instrumental médico. La povidona yodada es un ejemplo de antiséptico que ha hallado un amplio uso en la práctica clínica, con un nivel de toxicidad relativamente bajo, pero con cualidades sobresalientes como antimicrobiano tópico. Ha mantenido su actividad frente a microorganismos como los MRSA y, a diferencia de otros antisépticos, no ha habido, o no se han confirmado, casos de resistencia. Las soluciones de hipocloritos son ejemplos de desinfectantes y tienen pocas indicaciones para su uso en el tratamiento de heridas. Alexander Fleming, ni más ni menos, declaró en una conferencia Hunteriana, y más tarde publicó¹⁹³, que los antisépticos sólo beneficiaban a las heridas infecciosas si estimulaban o al menos conservaban los mecanismos de defensa naturales. También era de la opinión de que en la evaluación de un antiséptico era importante estudiar sus efectos sobre los tejidos así como en bacterias.

El papel de los microorganismos en la patogenia de las heridas no se ha dilucidado por completo. La infección interrumpe el proceso de cicatrización y exige una intervención antimicrobiana inmediata, pero la repercusión de la flora colonizadora es más sutil, y las estrategias terapéuticas son menos definitivas. Una revisión sistemática de los agentes antimicrobianos tópicos que se han empleado en el tratamiento de heridas crónicas¹⁹⁴ demostró lo inadecuado de los ensayos clínicos publicados y concluyó que eran necesarios más estudios para establecer la efectividad clínica y el coste de tales agentes. Las

propiedades antimicrobianas y tóxicas de los antisépticos se han investigado en pruebas in vitro, pero su citotoxicidad con las líneas celulares ha limitado su aplicación clínica, especialmente en aquellos antimicrobianos que podrían definirse como desinfectantes. Una revisión de los datos clínicos¹⁰ sugirió que los antisépticos podrían no ser tan citotóxicos in vivo como los modelos animales y los estudios en líneas celulares habían sugerido. El uso juicioso de los antisépticos en el tratamiento y la prevención de infección de heridas localizadas o de la colonización crítica, podría reducir el uso de antibióticos, y mejorar las tasas de cicatrización al disminuir la carga bacteriana.

El yodo, con su amplio espectro de actividad, la ausencia de especies resistentes al mismo y la relativa ausencia clínica de toxicidad tisular, parece ser un candidato ideal para el tratamiento clínico de heridas abiertas que curan por segunda intención, en las que se mantiene un ambiente húmedo y se efectúa un desbridamiento adecuado.

Bibliografía

1. Forrest RD. Early history of wound treatment. *J.R.Soc.Med.* 1982;75:198-205.
2. Hugo WB. A brief history of heat and chemical preservation and disinfection. *J.Appl.Bacteriol.* 1991;71:9-18.
3. McDonnell G.,Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin.Microbiol.Rev.* 1999;12:147-79.
4. Traore O, Fayard SF, Laveran H. An in-vitro evaluation of the activity of povidone-iodine against nosocomial bacterial strains. *J.Hosp. Infect.* 1996;34:217-22.
5. Elbaze P.,Ortonne JP. [Practical use of antiseptics in dermatology] Utilisation pratique des antiseptiques en dermatologie. *Ann.Dermatol.Venereol.* 1989;116:63-71.
6. Jones I, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br.J Plast.Surg* 2002;55:185-93.
7. Michel D.,Zach GA. Antiseptic efficacy of disinfecting solutions in suspension test in vitro against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* in pressure sore wounds after spinal cord injury. *Dermatology* 1997;195 Suppl 2:36-41.
8. Gottardi W. The uptake and release of molecular iodine by the skin: chemical and bactericidal evidence of residual effects caused by povidone-iodine preparations. *J.Hosp.Infect.* 1995;29:9-18.
9. Russell AD.,Day MJ. Antibacterial activity of chlorhexidine. *J.Hosp.Infect.* 1993;25:229-38.
10. McLure AR.,Gordon J. In-vitro evaluation of povidone-iodine and chlorhexidine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J.Hosp.Infect.* 1992;21:291-9.
11. Kunisada T, Yamada K, Oda S, Hara O. Investigation on the efficacy of povidone-iodine against antiseptic-resistant species. *Dermatology* 1997;195 Suppl 2:14-8.
12. Goldenheim PD. In vitro efficacy of povidone-iodine solution and cream against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Postgrad.Med.J.* 1993;69 Suppl 3:S62-S65.
13. Block C, Robenshtok E, Simhon A, Shapiro M. Evaluation of chlorhexidine and povidone iodine activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* using a surface test. *J Hosp.Infect* 2000;46:147-52.

14. Yasuda T, Yoshimura S, Katsuno Y, Takada H, Ito M, Takahashi M *et al.* Comparison of bactericidal activities of various disinfectants against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Postgrad. Med.J.* 1993;**69** Suppl 3:S66-S69.
15. Kampf G, Jarosch R, Ruden H. Limited effectiveness of chlorhexidine based hand disinfectants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J.Hosp.Infect.* 1998;**38**:297-303.
16. Bennett LL, Rosenblum RS, Perlov C, Davidson JM, Barton RM, Nanney LB. An in vivo comparison of topical agents on wound repair. *Plast.Reconstr.Surg* 2001;**108**:675-87.
17. Kuniyuki S, Oonishi H. Chemical burn from acetic acid with deep ulceration. *Contact Dermatitis* 1997;**36**:169-70.
18. van Saene JJ, Veringa SI, van Saene HK, Verhoef J, Lerk CF. Effect of chlorhexidine and acetic acid on phagocytosis by polymorphonuclear leucocytes. *Eur.J Clin Microbiol.* 1985;**4**:493-7.
19. Doughty D. A rational approach to the use of topical antiseptics. *J Wound.Ostomy. Continence.Nurs.* 1994;**21**:224-31.
20. Martin L, Vaillant L. *Thérapeutique dermatologique.* Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 2001.
21. Gordon J. Clinical significance of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in UK hospitals and the relevance of povidone-iodine in their control. *Postgrad.Med J* 1993;**69** Suppl 3:S106-S116.
22. Mycock G. Methicillin/antiseptic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1985;**2**:949-50.
23. Lacey RW, Catto A. Action of povidone-iodine against methicillin-sensitive and -resistant cultures of *Staphylococcus aureus*. *Postgrad.Med.J.* 1993;**69** Suppl 3:S78-S83.
24. Giacometti A, Cirioni O, Greganti G, Fineo A, Ghiselli R, Del Prete MS *et al.* Antiseptic compounds still active against bacterial strains isolated from surgical wound infections despite increasing antibiotic resistance. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2002;**21**:553-6.
25. Russell AD. Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria. *J.Appl. Microbiol.* 2002;**92** Suppl:121S-35S.
26. Schweizer HP. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. *FEMS Microbiol.Lett.* 2001;**202**:1-7.
27. Russell AD. Plasmids and bacterial resistance to biocides. *J.Appl.Microbiol.* 1997;**82**:155-65.
28. Ayliffe GAJ, Buckles A, Casewell MW, Cookson B, Cox AR, French GL *et al.* Revised guidelines for the control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J.Hosp.Infect.* 1998;**39**:253-90.
29. Gales AC, Andrade SS, Sader HS, Jones RN. Activity of mupirocin and 14 additional antibiotics against staphylococci isolated from Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Chemother.* 2004;**16**:323-8.
30. Gosbell IB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact on dermatology practice. *Am.J Clin Dermatol.* 2004;**5**:239-59.
31. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. Prevalence of mupirocin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*: results of the Antimicrobial Resistance Surveillance Study of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, 2001. *Int.J Antimicrob.Agents* 2004;**23**:577-81.
32. Berns JS. Infection with antimicrobial-resistant microorganisms in dialysis patients. *Semin.Dial.* 2003;**16**:30-7.

33. Upton A, Lang S, Heffernan H. Mupirocin and Staphylococcus aureus: a recent paradigm of emerging antibiotic resistance. *J Antimicrob.Chemother.* 2003;51:613-7.
34. Walker ES, Vasquez JE, Dula R, Bullock H, Sarubbi FA. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus: does mupirocin remain effective? *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 2003;24:342-6.
35. Georges B, Brown L, Mazerolles M., Decun JF, Cougot P, Archambaud M *et al.* Infections sévères à Staphylococcus aureus méticillino-résistants: Emergence de résistance à l'acide fusidique ou à la fosfomycine lors du traitement par vancomycine en perfusion continue. *La Presse Médicale* 1997;26:502-6.
36. O'Brien FG, Botterill CI, Endersby TG, Lim RL, Grubb WB, Gustafson JE. Heterogeneous expression of fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus with plasmid or chromosomally encoded fusidic acid resistance genes. *Pathology (Phila).* 1998;30:299-303.
37. Miller YW, Eady EA, Lacey RW, Cove JH, Joanes DN, Cunliffe WJ. Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage of resistant staphylococci on the skin of contacts. *J.Antimicrob.Chemother.* 1996;38:829-37.
38. Mason BW, Howard AJ. Fusidic acid resistance in community isolates of methicillin susceptible Staphylococcus aureus and the use of topical fusidic acid: a retrospective case-control study. *Int.J Antimicrob.Agents* 2004;23:300-3.
39. Witte W, Cuny C, Strommenger B, Braulke C, Heuck D. Emergence of a new community acquired MRSA strain in Germany. *Euro.Surveill* 2004;9:16-8.
40. Kesah C, Ben Redjeb S, Odugbemi TO, Boye CS, Dosso M, Ndinya Achola JO *et al.* Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in eight African hospitals and Malta. *Clin Microbiol.Infect.* 2003;9:153-6.
41. Mason BW, Howard AJ, Magee JT. Fusidic acid resistance in community isolates of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus and fusidic acid prescribing. *J Antimicrob.Chemother.* 2003;51:1033-6.
42. Shah M, Mohanraj M. High levels of fusidic acid-resistant Staphylococcus aureus in dermatology patients. *Br.J Dermatol.* 2003;148:1018-20.
43. Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE. A fusidic acid-resistant clone of Staphylococcus aureus associated with impetigo bullosa is spreading in Norway. *J Antimicrob.Chemother.* 2002;50:873-6.
44. Manson JM, Keis S, Smith JM, Cook GM. Acquired bacitracin resistance in Enterococcus faecalis is mediated by an ABC transporter and a novel regulatory protein, BcrR. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2004;48:3743-8.
45. Malhotra-Kumar S, Wang S, Lammens C, Chapelle S, Goossens H. Bacitracin-resistant clone of Streptococcus pyogenes isolated from pharyngitis patients in Belgium. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5282-4.
46. McManus AT, Denton CL, Mason AD, Jr. Mechanisms of in vitro sensitivity to sulfadiazine silver. *Arch.Surg.* 1983;118:161-6.
47. Bridges K, Lowbury EJ. Drug resistance in relation to use of silver sulphadiazine cream in a burns unit. *J.Clin.Pathol.* 1977;30:160-4.
48. Pirnay JP, De Vos D, Cochez C, Bilocq F, Pirson J, Struelens M *et al.* Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa colonization in a burn unit: persistence of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1192-202.
49. Zaki I, Shall L, Dalziel KL. Bacitracin: a significant sensitizer in leg ulcer patients? *Contact Dermatitis* 1994;31:92-4.

50. Siegel DM. Contact sensitivity and recalcitrant wounds. *Ostomy.Wound Manage.* 2000;46:65S-74S.
51. Gette MT, Marks JG, Jr., Maloney ME. Frequency of postoperative allergic contact dermatitis to topical antibiotics. *Arch.Dermatol.* 1992;128:365-7.
52. Schmidt AH, Swiontkowski MF. Pathophysiology of infections after internal fixation of fractures. *J Am.Acad.Orthop.Surg.* 2000;8:285-91.
53. White RJ, Cooper R, Kingsley A. Wound colonization and infection: the role of topical antimicrobials. *Br.J Nurs.* 2001;10:563-78.
54. Alinovi A, Bassissi P, Pini M. Systemic administration of antibiotics in the management of venous ulcers. A randomized clinical trial. *J Am.Acad.Dermatol.* 1986;15:186-91.
55. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, Campbell K, Keast D, Krasner D et al. Preparing the wound bed—debridement, bacterial balance, and moisture balance. *Ostomy.Wound.Manage.* 2000;46:14-8, 30.
56. Kunimoto B, Cooling M, Gulliver W, Houghton P, Orsted H, Sibbald RG. Best practices for the prevention and treatment of venous leg ulcers. *Ostomy.Wound.Manage.* 2001;47:34-50.
57. Stickler DJ. Susceptibility of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria to biocides: a perspective from the study of catheter biofilms. *J.Appl.Microbiol.* 2002;92 Suppl:163S-70S.
58. Hoiby N, Espersen F, Fomsgaard A, Givercman B, Jensen ET, Johansen HK et al. [Biofilm, foreign bodies and chronic infections]. *Ugeskr.Laeger* 1994;156:5998-6005.
59. Wysocki AB. Evaluating and managing open skin wounds: colonization versus infection. *AACN.Clin.Issues* 2002;13:382-97.
60. Reid G, Howard J, Gan BS. Can bacterial interference prevent infection? *Trends Microbiol.* 2001;9:424-8.
61. Rashid MH, Rumbaugh K, Passador L, Davies DG, Hamood AN, Iglewski BH et al. Polyphosphate kinase is essential for biofilm development, quorum sensing, and virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2000;97:9636-41.
62. Rumbaugh KP, Griswold JA, Hamood AN. The role of quorum sensing in the in vivo virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes.Infect.* 2000;2:1721-31.
63. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-22.
64. Akiyama H, Kanzaki H, Tada J, Arata J. *Staphylococcus aureus* infection on cut wounds in the mouse skin: experimental staphylococcal botryomycosis. *J Dermatol.Sci.* 1996;11:234-8.
65. Serralta AW, Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis S, Mertz PM. Lifestyles of bacteria in wounds: presence of biofilms? *Wounds* 2001;13:29-34.
66. Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, Mertz PM. A wound-isolated *Pseudomonas aeruginosa* grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light microscopy. *Dermatol.Surg* 2003;29:631-5.
67. Mertz PM. Cutaneous biofilms: friend of foe? *Wounds* 2003;15:129-32.
68. Gilbert P, Rickard AH, McBain AJ. Biofilms and antimicrobial resistance. In Fraise AP, Lambert PA, Maillard J-Y, eds. *Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilization*, Oxford: Blackwell Publishing, 2004.
69. Spratt DA, Pratten J, Wilson M, Gulabivala K. An in vitro evaluation of the antimicrobial efficacy of irrigants on biofilms of root canal isolates. *Int.Endod.J* 2001;34:300-7.

70. Pitten FA, Doering S, Kramer A, Rosin M. In vitro assay for the screening of the plaque-reducing activity of antimicrobial agents. *Arzneimittelforschung*. 2003;53:182-7.
71. Arweiler NB, Auschill TM, Baguley N, Netuschil L, Sculean A. Efficacy of an amine fluoride-triclosan mouthrinse as compared to the individual active ingredients. *J.Clin.Periodontol*. 2003;30:192-6.
72. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob.Agents Chemother*. 2002;46:1773-80.
73. Chandra J, Mukherjee PK, Leidich SD, Faddoul FF, Hoyer LL, Douglas LJ et al. Antifungal resistance of candidal biofilms formed on denture acrylic in vitro. *J.Dent.Res*. 2001;80:903-8.
74. Wilson M, Patel H, Noar JH. Effect of chlorhexidine on multi-species biofilms. *Curr.Microbiol*. 1998;36:13-8.
75. Pratten J, Barnett P, Wilson M. Composition and susceptibility to chlorhexidine of multispecies biofilms of oral bacteria. *Appl.Environ.Microbiol*. 1998;64:3515-9.
76. Sabbuba N, Hughes G, Stickler DJ. The migration of *Proteus mirabilis* and other urinary tract pathogens over Foley catheters. *BJU.Int*. 2002;89:55-60.
77. Jarrett WA, Ribes J, Manaligod JM. Biofilm formation on tracheostomy tubes. *Ear Nose Throat J*. 2002;81:659-61.
78. Miyano N, Oie S, Kamiya A. Efficacy of disinfectants and hot water against biofilm cells of *Burkholderia cepacia*. *Biol.Pharm.Bull*. 2003;26:671-4.
79. Lookingbill DP, Miller SH, Knowles RC. Bacteriology of chronic leg ulcers. *Arch.Dermatol*. 1978;114:1765-8.
80. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy.Wound.Manage*. 1999;45:23-40.
81. Cooper RA. The contribution of microbial virulence to wound infection. *Br.J.Nurs*. 2002;11:10-4.
82. Hepburn HH. Delayed primary suture of wounds. *Br.Med.J*. 1919;1:181-3.
83. JACKSON DM, Lowbury EJ, TOPLEY E. Chemotherapy of *Streptococcus pyogenes* infection of burns. *Lancet* 1951;2:705-11.
84. Schraibman IG. The significance of beta-haemolytic streptococci in chronic leg ulcers. *Ann.R.Coll.Surg Engl*. 1990;72:123-4.
85. Mertz PM, Ovington LG. Wound healing microbiology. *Dermatol.Clin*. 1993;11:739-47.
86. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound.Repair Regen*. 2001;9:178-86.
87. Cutting KF, White R. Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br.J Community Nurs*. 2004;9:56-15.
88. Kingsley A. A proactive approach to wound infection. *Nurs.Stand*. 2001;15:50-4, 56, 58.
89. Cutting KF, Harding KG. Criteria for identifying wound infection. *J.Wound Care* 1994;3:198-201.
90. Davies E. Education, microbiology and chronic wounds. *J.Wound Care* 1998;7:272-4.
91. Gilchrist B. Should iodine be reconsidered in wound management? *J.Wound Care* 1997;Vol. 6:148-50.
92. Margolis DJ, Gross EA, Wood CR, Lazarus GS. Planimetric rate of healing in venous ulcers of the leg treated with pressure bandage and hydrocolloid dressing. *J.Am.Acad.Dermatol*. 1993;28:418-21.

93. Tallman P, Muscare E, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V. Initial rate of healing predicts complete healing of venous ulcers. *Arch.Dermatol.* 1997;133:1231-4.
94. Browne AC, Vearncombe M, Sibbald RG. High bacterial load in asymptomatic diabetic patients with neurotrophic ulcers retards wound healing after application of Dermagraft. *Ostomy.Wound.Manage.* 2001;47:44-9.
95. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin.Microbiol.Rev.* 2001;14:244-69.
96. Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of infected and noninfected leg ulcers. *Int.J Dermatol.* 1999;38:573-8.
97. Bowler PG, Davies BJ. The microbiology of acute and chronic wounds. *Wounds* 1999;11:72-9.
98. Alper JC, Welch EA, Maguire P. Use of the vapor permeable membrane for cutaneous ulcers: details of application and side effects. *J Am.Acad.Dermatol.* 1984;11:858-66.
99. Piérard-Franchimont C, Paquet P, Arrese JE, Piérard GE. Healing rate and bacterial necrotizing vasculitis in venous leg ulcers. *Dermatology* 1997;194:383-7.
100. Fumal I, Braham C, Paquet P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. The Beneficial Toxicity Paradox of Antimicrobials in Leg Ulcer Healing Impaired by a Polymicrobial Flora: A Proof-of-Concept Study. *Dermatology* 2002;204 Suppl 1:70-4.
101. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br.Med.J (Clin.Res.Ed)* 1982;285:1071-2.
102. Lachapelle JM, et al. Vademecum sur la prise en charge des plaies. Crea, 2002.
103. Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy.Wound.Manage.* 2001;47:38-43.
104. Lineaweaver W, Howard R, Soucy D, McMorris S, Freeman J, Crain C et al. Topical antimicrobial toxicity. *Arch.Surg.* 1985;120:267-70.
105. Cooper ML, Laxer JA, Hansbrough JF. The cytotoxic effects of commonly used topical antimicrobial agents on human fibroblasts and keratinocytes. *J.Trauma* 1991;31:775-82.
106. Brennan SS, Foster ME, Leaper DJ. Antiseptic toxicity in wounds healing by secondary intention. *J Hosp.Infect.* 1986;8:263-7.
107. Leaper DJ. Eusol. *BMJ* 1992;304:930-1.
108. Brennan SS, Leaper DJ. The effect of antiseptics on the healing wound: a study using the rabbit ear chamber. *Br.J Surg.* 1985;72:780-2.
109. Droskou A, Falabella A, Kisner RS. Antiseptics on wounds: An area of controversy. *Wounds* 2003;15:149-66.
110. Niedner R. Cytotoxicity and sensitization of povidone-iodine and other frequently used anti-infective agents. *Dermatology* 1997;195 Suppl 2:89-92.
111. van Huyssteen AL, Bracey DJ. Chlorhexidine and chondrolysis in the knee. *J.Bone Joint Surg.Br.* 1999;81:995-6.
112. Bellen P. [Chondrolysis caused by chlorhexidine]. *Acta Orthop.Belg.* 1987;53:112-3.
113. Douw CM, Bulstra SK, Vandenbroucke J, Geesink RG, Vermeulen A. Clinical and pathological changes in the knee after accidental chlorhexidine irrigation during arthroscopy. Case reports and review of the literature. *J.Bone Joint Surg.Br.* 1998;80:437-40.

114. Reading AD. Chlorhexidine and chondrolysis in the knee.
J Bone Joint Surg Br. 2000;**82**:620.
115. Rombouts JJ, Wery PE, Delloye C, Noel H, Vincent A. [Proper use of irrigation solutions in orthopedic surgery. Apropos of a case of chondrolysis due to chlorhexidine]. *Acta Orthop.Belg.* 1986;**52**:685-702.
116. Sibbald RG. Topical antimicrobials. *Ostomy.Wound.Manage.* 2003;**49**:14-8.
117. Daroczy J. Antiseptic efficacy of local disinfecting povidone-iodine (Betadine®) therapy in chronic wounds of lymphedematous patients.
Dermatology 2002;**204** Suppl 1:75-8.
118. Fleischer W, Reimer K. Povidone-iodine in antisepsis-state of the art.
Dermatology 1997;**195** Suppl 2:3-9.
119. Flynn J. Povidone-iodine as a topical antiseptic for treating and preventing wound infection: a literature review.
Br.J Community Nurs. 2003;**8**:S36-S42.
120. Mayer DA, Tsapogas MJ. Povidone-iodine and Wound Healing: A Critical Review.
Wounds 1993;**5**:14-23.
121. Scanton E, Stubbs N. To use or not to use? The debate on the use of antiseptics in wound care.
Br.J Community Nurs. 2002;**8**, 10, 12, passim.
122. Kucan JO, Robson MC, Heggors JP, Ko F. Comparison of silver sulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers.
J.Am.Geriatr.Soc. 1981;**29**:232-5.
123. Mertz PM, Davis SC, Brewer LD, Franzen L. Can antimicrobials be effective without impairing wound healing - evaluation of a cadexomer-iodine ointment.
Wounds 1994;**6**:184-93.
124. Vogt PM, Hauser J, Rossbach O, Bosse B, Fleischer W, Steinau HU et al. Polyvinyl pyrrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelialization by combining moisture and antiseptis. A new concept in wound therapy.
Wound.Repair Regen. 2001;**9**:116-22.
125. Goldenheim PD. An appraisal of povidone-iodine and wound healing.
Postgrad.Med.J. 1993;**69** Suppl 3:S97-S105.
126. Lamme EN, Gustafsson TO, Middelkoop E. Cadexomer-iodine ointment shows stimulation of epidermal regeneration in experimental full-thickness wounds.
Arch.Dermatol.Res. 1998;**290**:18-24.
127. Moore K, Thomas A, Harding KG. Iodine released from the wound dressing Iodosorb modulates the secretion of cytokines by human macrophages responding to bacterial lipopolysaccharide.
Int.J Biochem.Cell Biol. 1997;**29**:163-71.
128. Quatresooz P, Henry F, Paquet P, Pierard-Franchimont C, Harding K, Pierard GE. Deciphering the impaired cytokine cascades in chronic leg ulcers (Review).
Int.J Mol.Med. 2003;**11**:411-8.
129. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options.
Ann.Med. 2002;**34**:419-27.
130. Eming SA, Smola H, Krieg T. Treatment of chronic wounds: state of the art and future concepts.
Cells Tissues.Organs 2002;**172**:105-17.
131. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds.
Wound.Repair Regen. 2000;**8**:347-52.
132. Falanga V. Wound bed preparation: future approaches.
Ostomy.Wound.Manage. 2003;**49**:30-3.
133. Harding KG, Jones V, Price P. Topical treatment: which dressing to choose.
Diabetes Metab Res.Rev. 2000;**16** Suppl 1: S47-S50.
134. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003;**361**:1545-51.

135. Romanelli M, Mastronicola D. The role of wound-bed preparation in managing chronic pressure ulcers. *J Wound.Care* 2002;11:305-10.
136. Natarajan S, Williamson D, Stiltz AJ, Harding K. Advances in wound care and healing technology. *Am.J Clin Dermatol.* 2000;1:269-75.
137. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K *et al.* Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound.Repair Regen.* 2003;11 Suppl 1:S1-S28.
138. Sibbald RG, Orsted H, Schultz GS, Coutts P, Keast D. Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ostomy.Wound.Manage.* 2003;49:23-51.
139. Hickerson WL, Compton C, Fletchall S, Smith LR. Cultured epidermal autografts and alodermis combination for permanent burn wound coverage. *Burns* 1994;20 Suppl 1:S52-S55.
140. Pellegrini G, Ranno R, Stracuzzi G, Bondanza S, Guerra L, Zambruno G *et al.* The control of epidermal stem cells (holoclones) in the treatment of massive full-thickness burns with autologous keratinocytes cultured on fibrin. *Transplantation* 1999;68:868-79.
141. Phillips TJ, Gilchrist BA. Clinical applications of cultured epithelium. *Epithelial Cell Biol.* 1992;1:39-46.
142. Paquet, P., Quatresooz, P., Braham, C., and Pierard, G. E. Tapping into the influence of keratinocyte allografts and biocenosis on healing of chronic leg ulcers. A split-ulcer controlled pilot study. *Dermatol.Surg.* 2004. In press.
143. Lyman IR, Tenery JH, Basson RP. Correlation between decrease in bacterial load and rate of wound healing. *Surg Gynecol.Obstet.* 1970;130:616-21.
144. Cooper R. A review of the evidence for the use of topical antimicrobial agents in wound care. *World Wide Wounds* 2004.
145. Sieggreen MY, Maklebust J. Debridement: choices and challenges. *Adv.Wound.Care* 1997;10:32-7.
146. Agren MS, Eaglstein WH, Ferguson MW, Harding KG, Moore K, Saarialho-Kere UK *et al.* Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm.Venereol.Suppl (Stockh)* 2000;210:3-17.
147. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol.Dis.* 2004;32:88-94.
148. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002;324:160-3.
149. James TJ, Hughes MA, Cherry GW, Taylor RP. Evidence of oxidative stress in chronic venous ulcers. *Wound.Repair Regen.* 2003;11:172-6.
150. Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK. Physiology of the chronic wound. *Clin Plast.Surg* 1998;25:341-56.
151. Thomson PD. Immunology, microbiology, and the recalcitrant wound. *Ostomy.Wound.Manage.* 2000;46:775-825.
152. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound.Repair Regen.* 2000;8:13-25.
153. Saarialho-Kere UK. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers. *Arch.Dermatol.Res.* 1998;290 Suppl:S47-S54.
154. Brem H, Balledux J, Sukkarieh T, Carson P, Falanga V. Healing of venous ulcers of long duration with a bilayered living skin substitute: results from a general surgery and dermatology department. *Dermatol.Surg.* 2001;27:915-9.
155. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv.Skin Wound.Care* 2004;17:24-35.

156. Brissett AE, Hom DB. The effects of tissue sealants, platelet gels, and growth factors on wound healing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:245-50.
157. Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM, Leese GP, Schor SL. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Surg* 2003;90:133-46.
158. Krishnamoorthy L, Morris HL, Harding KG. Specific growth factors and the healing of chronic wounds. *J Wound Care* 2001;10:173-8.
159. Herouy Y, Mellios P, Bandemir E, Stetter C, Dichmann S, Idzko M *et al*. Autologous platelet-derived wound healing factor promotes angiogenesis via alphavbeta3-integrin expression in chronic wounds. *Int J Mol Med*. 2000;6:515-9.
160. Gillam AJ, Da Camara CC. Treatment of wounds with procuren. *Ann Pharmacother*. 1993;27:1201-3.
161. Senet P, Bon FX, Benbunan M, Bussel A, Traineau R, Calvo F *et al*. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg* 2003;38:1342-8.
162. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B *et al*. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apheresis Sci*. 2004;30:145-51.
163. Chandler LA, Gu DL, Ma C, Gonzalez AM, Doukas J, Nguyen T *et al*. Matrix-enabled gene transfer for cutaneous wound repair. *Wound Repair Regen*. 2000;8:473-9.
164. Gallico GG, III, O'Connor NE, Compton CC, Kehinde O, Green H. Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium. *N Engl J Med*. 1984;311:448-51.
165. Boyce ST, Warden GD. Principles and practices for treatment of cutaneous wounds with cultured skin substitutes. *Am J Surg* 2002;183:445-56.
166. Kearney JN. Clinical evaluation of skin substitutes. *Burns* 2001;27:545-51.
167. Bishop SM, Walker M, Rogers AA, Chen WY. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface. *J Wound Care* 2003;12:125-8.
168. Bryan J. Moist wound healing: a concept that changed our practice. *J Wound Care* 2004;13:227-8.
169. Dyson M, Young SR, Hart J, Lynch JA, Lang S. Comparison of the effects of moist and dry conditions on the process of angiogenesis during dermal repair. *J Invest Dermatol*. 1992;99:729-33.
170. Hutchinson JJ. Infection under occlusion. *Ostomy Wound Manage*. 1994;40:28-3.
171. Alvarez OM, Mertz PM, Eaglstein WH. The effect of occlusive dressings on collagen synthesis and re-epithelialization in superficial wounds. *J Surg Res*. 1983;35:142-8.
172. Chen WY, Rogers AA, Lydon MJ. Characterization of biologic properties of wound fluid collected during early stages of wound healing. *J Invest Dermatol*. 1992;99:559-64.
173. Braverman LE. Thyroid dysfunction induced by excess iodine. In Delange F, *et al*, eds. *Iodine deficiency in Europe*, pp 79-92. New York: Plenum Press, 1993.
174. Ader AW, Paul TL, Reinhardt W, Safran M, Pino S, McArthur W *et al*. Effect of mouth rinsing with two polyvinylpyrrolidone-iodine mixtures on iodine absorption and thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:632-5.
175. Balogh D, Bauer M, Riccabona G. The influence of povidone-iodine treatment on thyroid hormones in severe burns. *J Hosp Infect*. 1985;6 Suppl A:147-53.

176. Kovacikova L, Kunovsky P, Skrak P, Hraska V, Kostalova L, Tomeckova E. Thyroid hormone metabolism in pediatric cardiac patients treated by continuous povidone-iodine irrigation for deep sternal wound infection. *Eur.J Cardiothorac.Surg.* 2002;21:1037-41.
177. Rooman RP, Du Caju MV, De Beeck LO, Docx M, Van Reempts P, Van Acker KJ. Low thyroxinaemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur.J.Pediatr.* 1996;155:211-5.
178. Erdmann S, Hertl M, Merk HF. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine. *Contact Dermatitis* 1999;40:331-2.
179. Lachapelle JM. Le point sur l'allergie à l'iode: rumeur ou réalité? *Louvain Med.* 1999;535-9.
180. Pecquet C. [Allergy to iodine]. *Ann.Dermatol.Venereol.* 2003;130:795-8.
181. Lachapelle, J. M. Povidone Iodine is a rare sensitizer : re-evaluation study. *Contact Dermatitis* . 2004; 51 (in press)
182. Lachapelle JM, Maibach H.I. Patch Testing / Prick Testing. A practical guide. Berlin: Springer, 2003.
183. Marks JG, Jr., Rainey MA. Cutaneous reactions to surgical preparations and dressings. *Contact Dermatitis* 1984;10:1-5.
184. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Mertes PM. Preventing complications of central venous catheterization. *N.Engl.J Med.* 2003;348:2684-6.
185. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Mertes PM. [Critical review of the literature concerning the comparative use of two antiseptic solutions before intravascular or epidural catheterization]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2004;23:164.
186. Reverdy ME, Rougier M, Fleurette J. [Kinetics of in vitro bactericidal activity of the antiseptic biseptine combining 3 active principles]. *Pathol.Biol.(Paris)* 1996;44:675-80.
187. Reverdy ME, Martra A, Fleurette J. [Bactericidal activity determination of Biseptine, combination of chlorhexidine, benzalkonium chloride and benzylic alcohol, on 124 hospital bacterial strains]. *Pathol.Biol.(Paris)* 1997;45:331-5.
188. Fleurette J, Freney J, Reverdy ME. Antiseptie et désinfection. Paris: ESKA, 1995.
189. Zamora JL. Povidone-iodine and wound infection. *Surgery* 1984;95:121-2.
190. Gravett A, Sterner S, Clinton JE, Ruiz E. A trial of povidone-iodine in the prevention of infection in sutured lacerations. *Ann.Emerg.Med.* 1987;16:167-71.
191. Chisholm CD. Wound evaluation and cleansing. *Emerg.Med.Clin.North Am.* 1992;10:665-72.
192. Bansal VP, Harmit S. Management of chronic osteomyelitis using an irrigation suction technique. *Int.Orthop.* 1988;12:265-8.
193. Fleming A. The action of chemical and physiological antiseptics in a septic wound. *Br. J. Surg.* 1919; 7: 99-129
194. O'Meara S.M., Callum N.A., Majid M., Sheldon T.A. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 4-21
195. Milner SM. Acetic acid to treat *Pseudomonas aeruginosa* in superficial wounds and burns. *Lancet* 1992;340:61.
196. Vranckx JJ, Eriksson E., Yao F. Gene transfer of Growth Factors for Wound Repair. Epidermal Wound Healing, CRC Press, Boca Raton, 2004.
197. Vranckx JJ, Yao F, Hoeller D, Petrie N, Eriksson E. Cell suspensions of allogenic cultured keratinocytes serve as efficient carriers for ex vivo gene transfer to skin wounds, Proceedings Plastic Surgery Research Council in Las Vegas, 2003.

198. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch.Surg* 2002;137:822-7.
199. Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002;11:335-41.
200. Eriksson E, Vranckx J. Wet wound healing: from laboratory to patients to gene therapy. *Am.J Surg* 2004;188:36-41.
201. Vranckx JJ, Slama J, Preuss S, Perez N, Svensjo T, Visovatti S et al. Wet wound healing. *Plast.Reconstr.Surg* 2002;110:1680-7.