

Maram Taha Alkhatieb

Cirujano general-Cirugía de pie diabético. Unidad de pie diabético. King Abdulaziz University Hospital. Jeddah. Arabia Saudí.

Correo electrónico: Moory_95559@hotmail.com

Recibido el 7 de septiembre de 2018; aceptado el 3 de octubre de 2018

Biofilm en el pie diabético: un reto añadido

Biofilm in the diabetic foot: an added challenge

RESUMEN

En el presente artículo se revisa el papel del biofilm en la progresión de la úlcera de pie diabético con presencia de biofilm. Se revisan los conceptos recientes sobre la fisiopatología del biofilm bacteriano y de la aparición del concepto "grupos de patógenos funcionalmente equivalentes", así como de las colonizaciones fúngicas presentes en la herida de pie diabético. La detección clínica del biofilm continúa siendo dificultosa a la cabecera del paciente y se destaca especialmente la importancia del desbridamiento y el uso de antimicrobianos tópicos apropiados según el documento de consenso actual sobre manejo del biofilm en el pie diabético.

PALABRAS CLAVE: Pie diabético, biofilm, desbridamiento, apósito antimicrobiano.

ABSTRACT

In this article it is reviewed the role of biofilm in the progression of diabetic foot ulcer with biofilm. Recent concepts on the pathophysiology of the bacterial biofilm and the new concept of "groups of functionally equivalent pathogens" as well as the fungal colonizations present in the diabetic foot wound are reviewed. The clinical detection of the biofilm continues to be difficult at the patient's bedside and the importance of debridement. The use of appropriate topical antimicrobials according to the current consensus document on biofilm management in the diabetic foot is especially highlighted.

KEYWORDS: Diabetic foot, biofilm, debridement, antimicrobial dressing.

INTRODUCCIÓN

Una encuesta realizada a más de 1.200 profesionales de diversos países (entre ellos Australia, Estados Unidos, Inglaterra y otros países de Europa) y publicada en 2017 concluyó que a pesar de que existe conciencia sobre el biofilm y su rol en las heridas crónicas, todavía hay una necesidad elevada de formar y ampliar el conocimiento sobre la identificación y el tratamiento del biofilm entre los profesionales que atienden pacientes con heridas¹.

El biofilm se ha definido como una comunidad de microorganismos que se encuentran adheridos a una superficie (biótica o abiótica) formando un agregado, quedando las bacterias envueltas en una matriz de exopolisacáridos.

Los pacientes diabéticos son más proclives a desarrollar úlceras de pie diabético y colonización por biofilm debido a la fisiopatología de la diabetes². Las infecciones del pie son comunes en el paciente diabético con neuropatía periférica y/o enfermedad arterial periférica y están relacionadas con una mayor tasa de amputación³. El biofilm tiene un papel vital en la progresión de la enfermedad, especialmente por la resistencia a los antibióticos de los patógenos presentes en el pie diabético infectado². La evidencia creciente en la literatura científica ha identificado la presencia de biofilm en las heridas crónicas y su impacto en el retraso de la cicatrización.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión no sistemática de la bibliografía, para describir los últimos trabajos relevantes sobre la temática del biofilm en el pie diabético.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión breve (*brief review*) de la literatura científica para identificar aquellos estudios sobre biofilm realizados en los últimos 3 años. Se seleccionó únicamente este período por tratarse de un tema en el que los conocimientos están avanzando de manera muy rápida, y con la presente revisión se pretende identificar los estudios más recientes. Se llevó a cabo una búsqueda en Medline (acceso PubMed) para el período abril 2015-abril 2018. Únicamente se realizó la búsqueda en Medline por proporcionar una sensibilidad elevada en la búsqueda y porque el solapamiento con otras bases de datos en temáticas generales es elevado, considerando que se trata de una revisión breve de la literatura. La búsqueda electrónica se realizó mediante términos de texto libre, términos MeSH y operadores de truncamiento utilizando una estrategia de búsqueda simple: biofilm, wound*, diabetic foot [MeSH]. Se seleccionaron artículos realizados con diferentes metodologías: ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios *in vitro*. Por tratarse de una revisión breve no se utilizaron escalas para evaluar la calidad de los estudios. Los resultados individuales de los estudios se extrajeron en una hoja diseñada específicamente para esta revisión mediante una hoja de cálculo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificaron un total de 55 referencias. Se realizó una lectura crítica de cada una de ellas para identificar los estudios relevantes. Se seleccio-

naron un total de 21 referencias relevantes para la presente revisión. De cada una de las referencias se extrajo la información destacada que resumiera el estudio. Los trabajos identificados se describen a continuación de manera narrativa.

¿CÓMO SE COMPORTA EL BIOFILM?

En las heridas crónicas, el biofilm está presente en cerca del 80% de las mismas⁴. Se ha observado que, junto con el estadio de la lesión y la profundidad de la lesión, el biofilm es uno de los tres factores que influyen en la cicatrización de la herida de pie diabético. Por lo tanto, el biofilm tiene una repercusión clara en la práctica clínica y en el impacto sobre los resultados en los pacientes diabéticos con úlceras⁵. Se está avanzando en la comprensión del biofilm en el pie diabético; por ejemplo, con el desarrollo de modelos específicos que mejoran el conocimiento sobre la distribución de los antimicrobianos en el tejido blando durante el momento de la herida infectada en el pie diabético^{6,7}. Esto es esencial debido a que un número importante de los pacientes tiene afectada su circulación periférica y dificulta la distribución óptima del fármaco.

Hasta hace unos años se consideraba que únicamente determinadas bacterias patógenas tenían capacidad para formar biofilm⁸. Sin embargo, un grupo de investigadores liderado por Benjamin Lipsky está desarrollando nuevas técnicas moleculares para estudiar la microbiota y el biofilm en la úlcera de pie diabético. Estas técnicas están aportando información sobre cómo se organizan las bacterias en este tipo de úlceras. Esto también ha llevado al desarrollo de un nuevo concepto denominado "grupos de patógenos funcionalmente equivalentes". Esto significa que ciertas especies de bacterias que no son patógenas puedan agruparse de manera simbiótica en un biofilm patógeno y actuar de manera sinérgica para causar una infección crónica⁹. Esto es un hallazgo y concepto novedoso porque hasta ahora el conocimiento que existía sobre la fisiopatología del biofilm no lo había descrito así, sino que tan solo se consideraba que bacterias patógenas podían formar un biofilm.

En este objetivo por comprender mejor la fisiopatología del biofilm también se ha observado que los hongos pueden tener un papel relevante en las heridas de pie diabético, porque se encuentran colonizadas por hongos, y en este caso las levaduras son capaces de formar biofilm junto con las bacterias¹⁰. Por ejemplo, *Candida no albicans* con potencial para formar biofilm está emergiendo como un microorganismo predominante en las heridas de pie diabético¹¹. También hay resultados que demuestran, de manera bastante clara, que los productos procedentes del biofilm formado por *Staphylococcus aureus* contribuyen directamente en el proceso de inflamación crónica de este tipo de lesiones¹². Esto hace que el biofilm presente en la úlcera de pie diabético pueda estar formado por un grupo de bacterias y hongos cada uno con su capacidad individual para formar biofilm además del efecto sinérgico y proinflamatorio que se pueda dar de la combinación de diversas poblaciones de microorganismos (fig. 1).

DETECCIÓN DEL BIOFILM EN LA HERIDA

La identificación de las bacterias presentes en un biofilm así como la detección propiamente del biofilm supone un reto para el profesional que atiende a un paciente con una úlcera de pie diabético. Detectar las bacterias o el biofilm microscópico es muy dificultoso con los métodos tradicionales, debido a que las bacterias se encuentran envueltas por la matriz de exopolisacáridos y por lo tanto el frotis de la herida mediante



Figura 1. Imagen de lesión de pie diabético y sospecha clínica de biofilm en paciente con patología de Charcot.

técnica de Levin o incluso la técnica de punción-aspiración puede no detectar la presencia de bacterias. Así mismo, aunque el grosor del biofilm sea importante y se pueda observar macroscópicamente, se requiere de una experiencia clínica amplia para detectar de manera certera el biofilm, debido a que en la exploración visual puede confundirse con otro tipo de tejidos de desecho presentes en el lecho de la herida.

Por ello, se está recurriendo a técnicas más complejas, aunque más costosas económicamente, que permiten identificar los gérmenes presentes en la herida con biofilm e identificar correctamente las características de este. Como ejemplo del resultado exhaustivo de estas técnicas más avanzadas, en un estudio reciente se tomaron muestras de 65 pacientes con úlcera de pie diabético. Mediante técnica de microscopía electrónica y diagnóstico molecular se observó que el biofilm, mono o multispecie, es ubicuo en el pie diabético¹³. Por lo tanto, es posible afirmar que a pesar de que los métodos tradicionales no lo detecten, el biofilm está y sus problemas asociados se harán presentes en la herida.

TRATAMIENTO (TABLA 1)

Se trata de eliminar el biofilm y prevenir la reformación de este principalmente ocasionado por las bacterias residuales que persisten posteriormente al desbridamiento. Para ello hay dos principios básicos que son: el desbridamiento y el uso de sustancias que eliminen el biofilm y sean activas frente a las bacterias.

La presencia de biofilm en la úlcera de pie diabético infectada puede explicar probablemente por qué el tratamiento no quirúrgico no puede resolver algunas infecciones crónicas causadas por biofilms.

Por ello, el desbridamiento constituye una pieza angular en el cuidado de las heridas de pie diabético infectadas y/o con presencia de biofilm. Además de las medidas de descarga esenciales en este tipo de pacientes, en un documento de consenso reciente sobre el manejo de biofilm publicado en junio de 2016 estaban fuertemente recomendadas las siguientes medidas en el caso de úlcera de pie diabético: desbridamiento mecánico y apósitos antimicrobianos, y que aparecen más detallados en la tabla 2¹⁴.

Debido a la importancia y a la dificultad que conlleva el desbridamiento se han desarrollado dispositivos específicos para el desbridamiento de la herida, por ejemplo, asistido por ultrasonidos. La evaluación rigurosa de este tipo de dispositivo demostró una reducción significativa de la

Tabla 1. Cuidados generales de la lesión centrados en el manejo del biofilm

1. Desbridamiento
2. Limpieza
3. Aplicación de antimicrobiano tópico
4. Antibiótico sistémico

Tabla 2. Acciones fuertemente recomendadas frente al biofilm

En pacientes con úlcera de pie diabético sin signos clínicos y/o síntomas de exacerbación, pero donde se sospecha la presencia de biofilm, el uso de desbridamiento está recomendado para promover la cicatrización y esto no excluye el uso apropiado de apósitos antimicrobianos.
En pacientes con úlcera de pie diabético sin signos clínicos y/o síntomas de exacerbación, pero donde se sospecha la presencia de biofilm, el uso de desbridamiento está recomendado para promover la cicatrización y esto no excluye el baño o limpieza con antisépticos.
En pacientes con úlcera de pie diabético sin signos clínicos y/o síntomas de exacerbación, pero donde se sospecha la presencia de biofilm, el uso de apósitos antimicrobianos está recomendado para promover la cicatrización y esto no excluye el baño o limpieza con antisépticos.

Tomado de: Bianchi T et al¹⁴.

carga bacteriana, independientemente del tipo de bacteria, y esto se correlacionó con una mejora en la herida y una reducción significativa del tamaño de la lesión¹⁵.

Desde el punto de vista del tratamiento se ha constatado que la monoterapia es inefectiva para tratar el biofilm bacteriano en el pie diabético. Se requiere un tratamiento que además de ser efectivo a un amplio espectro de bacterias también tenga efecto antifúngico¹⁶. Un estudio de costes demostró una reducción en el coste de tratamiento por paciente con úlcera de pie diabético con biofilm cuando se elige una pauta de cura adecuada al tipo de germen presente en el biofilm¹⁷.

Se ha observado que la exposición corta a soluciones antimicrobianas tópicas utilizadas por los clínicos son inefectivas frente a los biofilms microbianos, especialmente cuando son utilizadas *in vivo*. Las soluciones para las heridas no deben ser empleadas como una única terapia y los clínicos deben considerar abordajes de diferentes tipos que incluyan el desbridamiento cortante y repetido como *gold standard*¹⁸.

Otro estudio reciente mostró que los patrones de susceptibilidad antibiótica no pueden ser aplicados de manera directa en biofilms esta-

blecidos¹⁹. El tratamiento antibiótico de las heridas infectadas del pie diabético es complicado por la formación de biofilms microbianos, que a menudo son heterogéneos y resistentes a antibióticos²⁰.

El tratamiento con bacteriófagos se considera una terapia adicional para el tratamiento de heridas infectadas²⁰. De igual manera, el desarrollo de péptidos con propiedades para la cicatrización de las heridas infectadas del pie diabético²¹. A pesar de que diversos estudios han demostrado eficacia en la disminución de la carga bacteriana en el pie diabético, no consiguen eliminar el biofilm^{22,23}.

La terapia de presión negativa con instilación también es un recurso adicional en el manejo de este tipo de lesiones²⁴. Una nueva generación de apósitos diseñada específicamente para desestructurar el biofilm y con hidrofibras, EDTA, surfactante, etc. ha demostrado efectividad clínica para reducir la carga bacteriana en heridas con presencia de biofilm debido a su acción frente a la estructura de exopolisacáridos^{25,26}.

Por lo tanto, el biofilm sigue siendo un reto tanto desde el punto de vista de la identificación como desde su abordaje, todo ello añadido a la enorme complejidad que supone el manejo de otras complicaciones mayores y relacionadas con el biofilm, como por ejemplo la osteomielitis del pie, que puede influir en gran medida en la evolución negativa de la herida y llegar a comprometer la vida del paciente debido a las consecuencias de sus complicaciones.

Entre las limitaciones de esta revisión rápida de la literatura destaca que no se ha realizado una búsqueda y revisión sistemática de la evidencia científica publicada hasta el momento por trascender el objetivo de este trabajo. En el futuro es de interés poder continuar basando las decisiones en la mejor evidencia científica disponible, y para ello son necesarias las revisiones sistemáticas de la literatura mediante la metodología apropiada.

CONCLUSIÓN

Es necesario dedicar la investigación futura a conocer mejor el comportamiento del biofilm y a obtener tecnologías que ayuden en su identificación de manera más objetiva y estandarizada. El tratamiento del biofilm, al igual que cuando está presente en otro tipo de lesiones, debe ser decidido y temprano, destacando el desbridamiento cortante y/o amplio y continuado. Afortunadamente, están apareciendo nuevas tecnologías de aplicación tópica específicamente diseñadas para eliminar el biofilm, que se están mostrando efectivas en la práctica clínica. A pesar de la mayor concienciación que existe sobre el tema entre los profesionales, se debe continuar insistiendo en la importancia de la formación de los profesionales de la salud para mejorar el manejo de esta patología compleja, multifactorial y que requiere de un abordaje multidisciplinar ■

Conflicto de intereses

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

Agradecimientos

Mi agradecimiento a Josep M. García-Alamino por su ayuda en la revisión lingüística del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Swanson T, Wolcott RD, Wallis H, Woodmansey EJ. Understanding biofilm in practice: a global survey of health professionals. *J Wound Care*. 2017; 28(8):426-40.
- Pugazhendhi S, Dorairaj AP. Appraisal of Biofilm Formation in Diabetic Foot Infections by Comparing Phenotypic Methods With the Ultrastructural Analysis. *J Foot Ankle Surg*. 2018;57(2):309-15.
- Ferreira L, Carvalho A, Carvalho R. Short-term predictors of amputation in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(6):875-9.

4. Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, James GA, Stoodley P, Leaper D, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care*. 2017;26(1):20-5.
5. Vella L, Formosa C. Characteristics Predicting the Outcome in Individuals with Diabetic Foot Ulcerations. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(3):180-91.
6. Townsend EM, Sherry L, Rajendran R, Hansom D, Butcher J, Mackay WG, et al. Development and characterisation of a novel three-dimensional inter-kingdom wound biofilm model. *Biofouling*. 2016 Nov;32(10):1259-70.
7. Price BL, Lovering AM, Bowling FL, Dobson CB. Development of a Novel Collagen Wound Model to Simulate the Activity and Distribution of Antimicrobials in Soft Tissue during Diabetic Foot Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6880-9.
8. Malik A, Mohammad Z, Ahmad J. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(2):101-7.
9. Lavigne JP, Sotto A, Donyach-Remy C, Lipsky BA. New Molecular Techniques to Study the Skin Microbiota of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(1):38-49.
10. Kalan L, Loesche M, Hodgkinson BP, Heilmann K, Ruthel G, Gardner SE, et al. Redefining the Chronic-Wound Microbiome: Fungal Communities Are Prevalent, Dynamic, and Associated with Delayed Healing. *MBio*. 2016;7(5). pii: e01058-16.
11. Kumar D, Banerjee T, Chakravarty J, Singh SK, Dwivedi A, Tilak R. Identification, antifungal resistance profile, in vitro biofilm formation and ultrastructural characteristics of *Candida* species isolated from diabetic foot patients in Northern India. *Indian J Med Microbiol*. 2016;34(3):308-14.
12. Tankersley A, Frank MB, Bebak M, Brennan R. Early effects of *Staphylococcus aureus* biofilm secreted products on inflammatory responses of human epithelial keratinocytes. *J Inflamm (Lond)*. 2014;11:17.
13. Johani K, Malone M, Jensen S, Gosbell I, Dickson H, Hu H, et al. Microscopy visualisation confirms multi-species biofilms are ubiquitous in diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2017;14(6):1160-9.
14. Bianchi T, Wolcott RD, Peghetti A, Leaper D, Cutting K, Polignano R, et al. Recommendations for the management of biofilm: a consensus document. *J Wound Care*. 2016;25(6):305-17.
15. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ, García-Morales E, Sevilano-Fernández D. Ultrasound-assisted debridement of neuroischaemic diabetic foot ulcers, clinical and microbiological effects: a case series. *J Wound Care*. 2018;27(5):278-86.
16. Townsend EM, Sherry L, Kean R, Hansom D, Mackay WG, Williams C, et al. Implications of Antimicrobial Combinations in Complex Wound Biofilms Containing Fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9).
17. Wolcott R. Economic aspects of biofilm-based wound care in diabetic foot ulcers. *J Wound Care*. 2015;24(5):189-90, 192-4.
18. Johani K, Malone M, Jensen SO, Dickson HG, Gosbell IB, Hu H, et al. Evaluation of short exposure times of antimicrobial wound solutions against microbial biofilms: from in vitro to in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(2):494-502.
19. Mottola C, Matias CS, Mendes JJ, Melo-Cristino J, Tavares L, Cavaco-Silva P, et al. Susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* biofilms in diabetic foot infections. *BMC Microbiol*. 2016;16(1):119.
20. Morozova VV, Kozlova YN, Ganichev DA, Tikunova NV. Bacteriophage Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. *Methods Mol Biol*. 2018;1693:151-8.
21. Gomes A, Teixeira C, Ferraz R, Prudêncio C, Gomes P. Wound-Healing Peptides for Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers and Other Infected Skin Injuries. *Molecules*. 2017;22(10). pii: E1743.
22. Davies P, McCarty S, Hamberg K. Silver-containing foam dressings with Safetac: a review of the scientific and clinical data. *J Wound Care*. 2017;26(Sup6a):S1-32.
23. Malone M, Johani K, Jensen SO, Gosbell IB, Dickson HG, McLennan S, et al. Effect of cadexomer iodine on the microbial load and diversity of chronic non-healing diabetic foot ulcers complicated by biofilm in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):2093-101.
24. Kim PJ, Attinger CE, Crist BD, Gabriel A, Galiano RD, Gupta S, et al. Negative Pressure Wound Therapy With Instillation: Review of Evidence and Recommendations. *Wounds*. 2015;27(12):S2-19.
25. Metcalf D, Parsons D, Bowler P. A next-generation antimicrobial wound dressing: a real-life clinical evaluation in the UK and Ireland. *J Wound Care*. 2016;25(3):132, 134-8.
26. Walker M, Metcalf D, Parsons D, Bowler P. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds. *J Wound Care*. 2015;24(1):11-22.