



41 Evaluación *in vivo* mediante microscopia confocal del efecto protector de la película barrera no irritante 3M Cavilon sobre la piel perilesional

49

In vivo evaluation using confocal microscopy of protective effect of no-sting barrier film 3M Cavilon on periwound skin

Teresa Segovia Gómez
José Antonio Morán
Salvador González

Enfermera, Supervisora Unidad Heridas Crónicas Hospital Puerta de Hierro. Madrid.
Clinical Project Manager 3M España. Dpto. Curación de Heridas. Madrid.
Dermatólogo, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

Correspondencia:

Teresa Segovia Gómez
Unidad de Heridas Crónicas
Hospital Puerta de Hierro
C/ San Martín de Porres, 4
28035-Madrid
E-mail: tsegovia@telefonica.net

RESUMEN

Tradicionalmente, el manejo de las úlceras cutáneas incluye medidas que facilitan la cicatrización, tales como el buen desbridamiento, ya sea médico o quirúrgico, apósitos oclusivos, tratamiento de infección y buena nutrición; sin embargo, es importante la valoración y el tratamiento de la piel perilesional. En este sentido, recientemente, diversos autores han descrito la coexistencia de trastornos nutricionales y tróficos en la misma, muchos de ellos de causa iatrogénica, y donde el uso de la película barrera no irritante 3M Cavilon puede ser un pilar importante para una buena respuesta al tratamiento. Los objetivos que se persiguen con el presente estudio pretenden identificar las características confocales de la piel perilesional de las úlceras venosas y evaluar los cambios dinámicos que experimenta la misma tras el uso adyuvante de la película barrera no irritante 3M Cavilon en su tratamiento. Para ello, pacientes afectados con úlceras venosas de larga evolución fueron tratados durante una semana de manera convencional utilizando, además del material de cura, 3M Cavilon en una sección de la piel perilesional. La zona de piel perilesional en la que no se utilizó 3M Cavilon nos sirvió como control. Las úlceras fueron evaluadas por inspección visual, fotografía digital y microscopía confocal *in vivo* previa al uso de 3M Cavilon y a la semana de aplicación diaria del producto. Las úlceras demostraron una mejoría clínica. La evaluación con microscopía confocal de reflectancia evidenció importante mejoría histológica del área tratada con 3M Cavilon comparada con el área no tratada con este apósito. En el momento inicial del estudio, la piel perilesional demostró la presencia de áreas de necrosis epidérmicas, espongirosis, infiltración por células inflamatorias y vasodilatación prominente. Tras la semana de tratamiento, aunque todo el área de piel perilesional demostró mejoría, en el área tratada con 3M Cavilon hubo práctica desaparición de las áreas necróticas, una disminución significativa de la exocitosis (presencia de linfocitos en epidermis), espongirosis (edema en epidermis) y una mejora de la organización epidérmica comparada con el área no tratada. Asimismo, se observó dismi-

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las heridas crónicas se ha convertido en un desafío complejo para los sistemas sanitarios. Consumen un importante volumen de recursos humanos y materiales, con una tendencia a incrementarse, ya que cada vez afectan a un mayor número de pacientes más longevos.

Los principales medios utilizados actualmente en el cuidado de las úlceras cutáneas incluyen el desbridamiento y limpieza del lecho de la herida, el mantenimiento de un ambiente húmedo mediante apósitos semioclusivos, el control de la infección con tratamientos antimicrobianos locales o sistémicos, además de garantizar la existencia de un adecuado aporte sanguíneo a la zona y un buen estado nutricional general.

Pero estas medidas generales pueden no ser suficientes si no se incluye en las mismas la valoración y el tratamiento de la piel que rodea la lesión. En este sentido, diversos autores han descrito recientemente la coexistencia de trastornos nutricionales y tróficos en la piel perilesional, algunos relacionados con la patología subyacente, mientras que otros son de origen iatrogénico (1).

nunciación importante del diámetro de las luces vasculares, lo que habla de una mejoría del componente inflamatorio. A la vista de estos resultados, se puede concluir que la microscopía de reflectancia confocal es una herramienta de ayuda en la evaluación no invasiva de las úlceras, facilitando la monitorización de los distintos tratamientos. Además, se confirma que la película barrera no irritante 3M Cavilon representa un tratamiento eficaz de la piel perilesional de las úlceras muy exudativas.

PALABRAS CLAVE

Cavilon, úlceras venosas, piel perilesional, microscopía confocal.

SUMMARY

Traditionally, the managing of chronic wounds includes measures that facilitate the healing, such as a good surgical or medical debridement, occlusive dressings, infection treatment and good nutrition; nevertheless, it is important the valuation and the treatment of the periwound skin. In this sense, recently diverse authors have described the coexistence of nutritional and development disorders, many of them of iatrogenic cause, and where the use of no-sting barrier film 3M Cavilon can be an important tool for a good respond to the treatment. The present study tries to identify the confocal characteristics of the periwound skin of venous leg ulcers and to evaluate the dynamic changes observed in periwound skin after 3M Cavilon treatment. Patients with chronic venous leg ulcers were treated for one week with 3M Cavilon only in one section of periwound area in addition to standard care. The other periwound skin section without 3M Cavilon treatment was used as control. Ulcers were evaluated visually, using digital photography and confocal microscopy before and after one week of 3M Cavilon daily application. Evaluation with reflectance confocal microscopy showed an important histological improvement of periwound area treated with 3M Cavilon compared to section not treated with it. At preliminary stage, periwound skin showed necrosis areas in epidermis, spongiosis, infiltration of inflammatory cells and prominent vasodilatation. After one week of treatment there were a general improvement of periwound skin but in the section treated with Cavilon necrosis nearly disappeared and there were a significant reduction of exocytosis (presence of lymphocytes at epidermis) and spongiosis (oedema in epidermis) and a better structured epidermis than in section not treated with 3M Cavilon. In addition, it was observed an important reduction of diameter of vascular lumens what means an improvement regarding inflammation. These results allow us to conclude that reflectance confocal microscopy is a helpful non invasive technique for ulcer evaluation and for monitoring of wound treatments. Also, this study confirms that no-sting barrier film 3M Cavilon represents an efficient treatment of periwound skin in high exudative ulcers.

KEY WORDS

Cavilon, venous leg ulcers, periwound skin, confocal microscopy.

Cuando las heridas son altamente exudativas, los márgenes de las lesiones están sometidos a niveles de humedad superiores al 10%, que se considera el apropiado para mantener la integridad del estrato córneo de la epidermis (2). Como consecuencia, las capas más superficiales de la piel, muy higroscópicas, absorben humedad y muestran signos de una desestructuración y engrosamiento en forma de maceración. Por

otro lado, por su riqueza en enzimas proteolíticas, el exudado en contacto con la piel perilesional puede provocar erosiones y escoriaciones. También se producen cambios en la función de barrera cutánea que facilitan la colonización e incluso la infección de la herida (3).

Las investigaciones realizadas y la experiencia clínica de las últimas 3 décadas demuestran que la cura de las heridas en ambiente húmedo acelera

el proceso de cicatrización (4). En este tipo de cuidados se utilizan apósitos de diversos materiales con la intención de evitar la desecación de la herida y, al mismo tiempo, controlar el exudado cuando es excesivo. Esto último no siempre se consigue y se llegan a producir alteraciones de la piel perilesional por un exudado mal controlado.

La protección de la piel perilesional y de los bordes de la herida se convierte, por tanto, en una medida indispensable para disminuir el riesgo de cronificación, porque en muchas ocasiones lo que se observa es que la úlcera se mantiene en el tiempo porque crece por un borde mientras va epitelizando por otro extremo (5).

La reepitelización constituye el último paso de la fase proliferativa de la cicatrización y se origina en los bordes de la herida y en los folículos pilosos. Este delicado proceso exige la coordinación funcional entre las células epidérmicas (queratinocitos), diversos factores de crecimiento reguladores y las enzimas proteolíticas de la matriz extracelular (6). Esta situación, necesaria para la reepitelización, no puede darse cuando la piel perilesional se encuentra alterada estructuralmente.

Por este motivo, el concepto de tratamiento integral de las heridas que recoge el acrónimo TIME (7) contempla los cuidados locales dirigidos a mantener la integridad de los bordes de la úlcera (E = Edge) con la intención de favorecer la migración celular desde la periferia de la lesión

La valoración del estado de la piel perilesional se convierte en un indicador de la idoneidad de los cuidados locales que recibe una herida, ya que proporciona información sobre la posibilidad de concluir la secuencia de fenómenos fisiológicos que conducen a su cicatrización completa.

OBJETIVOS

Se plantea la realización de un estudio durante el tratamiento de úlceras muy exudativas que permita cuantificar de forma objetiva los efectos directos que sobre las estructuras y funcionalidad de la piel macerada puede tener la aplicación sobre la misma de una película barrera impermeable.



La realización de estudios histológicos requiere la toma de muestras mediante biopsias que, además de las molestias para el paciente y la difícil justificación ética, originan fenómenos inflamatorios *in situ* que pueden afectar a la evolución del proceso de cicatrización.

Por esta razón, en este estudio se ha analizado el estado de la piel perilesional *in vivo* mediante la utilización de técnicas de microscopía confocal. Esta técnica no invasiva se viene utilizando en los últimos años en el diagnóstico dermatológico de procesos neoplásicos como alternativa a la histología tradicional (8).

En primer lugar se han identificado las características confocales, tanto de la piel sana como de la perilesional en las úlceras venosas. Posteriormente, se han evaluado los cambios dinámicos que experimentan las mismas durante el tratamiento habitual y los efectos observables al incluir en el mismo un apósito barrera para la protección de la piel perilesional.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Se seleccionaron dos pacientes con úlceras larga evolución que acudieron a la consulta externa de la Unidad de Úlceras del Hospital Universitario Puerta de Hierro (HUPH). Se obtuvo el consentimiento de ambos para participar en el estudio después de ser informados de los objetivos del mismo. Las heridas eran muy exudativas y por ello con un alto potencial de causar daño en la piel perilesional.

El primer paciente, de 58 años, había sido tratado con radioterapia ocho años antes. Desde entonces, presentaba múltiples úlceras en ambas piernas, que habían sido tratadas con apósitos y corticoides tópicos. Al inicio del estudio presentan mal olor, elevada cantidad de exudado y esfacelos muy adheridos. Se observa la piel perilesional muy castigada, con eritema y descamación. La resonancia magnética realizada mostró un engrosamiento e infiltración fibrótica del tejido celular subcutáneo, engrosamiento fascial su-

perficial en la región de los gemelos y el músculo soleo de la pierna izquierda e infiltración de grasa en gemelos.

El segundo paciente es una mujer 66 años, diabética, hipertensa y con varices esclerosadas hace 30 años. La antigüedad de las úlceras que presentaba en ambas piernas superaba los 2 años. Durante este tiempo, había sido tratada con diversos apósitos convencionales. En los últimos 12 meses, las úlceras comenzaron a presentar infecciones, que no fueron adecuadamente tratadas y, por ello, cuando la paciente llega a la Unidad de Úlceras del HUPH, las heridas presentan exudación abundante, mal olor, gran cantidad de esfacelos y dolor muy intenso.

Materiales

Al inicio del estudio, ambos pacientes venían siendo tratados en la Unidad de Úlceras del HUPH, siguiendo el protocolo de cuidados aprobado en la misma, que incluye la protección de la piel perilesional con apósito de película barrera no irritante 3M Cavilon. La evolución de las heridas había mejorado sustancialmente durante los meses de tratamiento hasta el inicio del estudio.

Para la realización del estudio, se aplicó durante una semana el protector cutáneo no irritante 3M Cavilon únicamente en una porción semicircular de la piel perilesional, quedando el 50% para poder utilizarse como control del efecto.

3M Cavilon es un apósito líquido que al aplicarse sobre la piel, sana o dañada, forma una película barrera impermeable de larga duración que actúa como protector frente a exudados y fluidos corporales irritantes, productos adhesivos y la fricción. Los objetivos terapéuticos que justifican su utilización consisten en evitar la maceración e irritación de la piel perilesional y contribuir de este modo a mantenerla en unas condiciones óptimas para las fases de la cicatrización que se desarrollan desde los bordes de las heridas.

Métodos

Las úlceras fueron evaluadas por inspección visual, fotografía digital y mi-

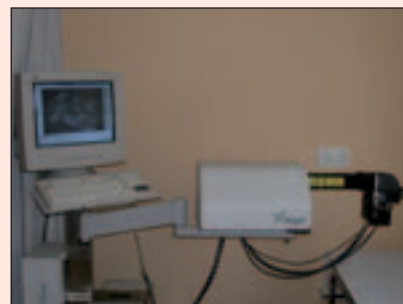


Fig. 1. Microscopio confocal de reflectancia (VivaScope 1000, Lucid Inc, NJ, USA).

croscopía confocal *in vivo* al inicio del estudio y nuevamente después de una semana de aplicación diaria del producto en evaluación. Además, se examinó piel aparentemente normal en ambos pacientes para mejor conocimiento de los cambios acontecidos.

La microscopía confocal es un novedosa técnica diagnóstica no invasiva que se basa en la emisión de una fuente de luz láser hacia un área mínima y concreta de la piel. La luz es reflejada y captada por un detector con un filtro físico que permite una resolución en torno una milésima parte de milímetro (8). Este sistema emplea un láser de baja potencia (alrededor de 40 mW) con una longitud de onda cercana al infrarrojo (800-1.064 nm). Empleando un láser de diodo de 830 nm conseguimos una profundidad en la piel cercana a los 250 μ m. La imagen que visualizamos en el monitor se obtiene tras la iluminación secuencial de múltiples puntos. Para ver el plano completo en el tejido estudiado, el área iluminada tiene que ser escaneada en dos dimensiones en el plano de foco.

Al tratarse de una imagen *in vivo* es obvio que el movimiento de la piel puede suponer una limitación importante. Para inmovilizar la piel objeto de estudio se emplea un sistema de contacto que consiste en un anillo plano que se acopla a la lente y a la superficie de la piel (Figura 1). Las imágenes obtenidas en tiempo real son siempre paralelas a la superficie cutánea (en vez de perpendicular a la misma, como son las obtenidas en histología de rutina) y el contraste se debe a la presencia de organelas en el tejido.

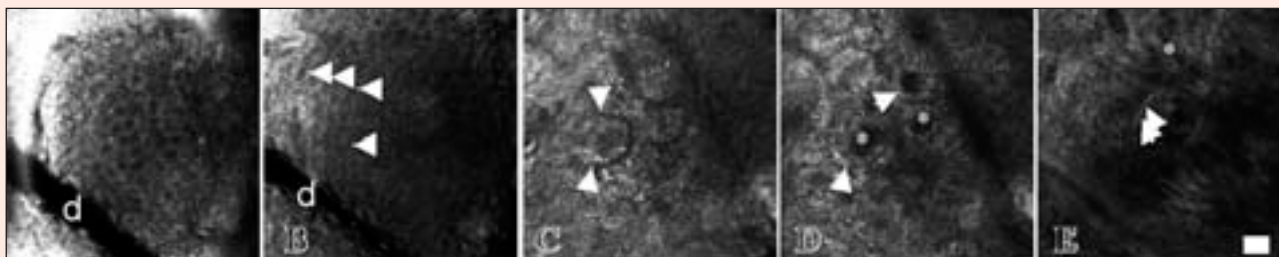


Fig. 2. Piel normal. (A) Imagen confocal en la que se observa el estrato córneo y estrato granuloso, así como la presencia de dermatoglifos (d). (B) Imagen confocal demostrando la presencia de queratinocitos espinosos con su característica apariencia en "panal de abejas". El área oscura corresponde al núcleo (flechas) rodeada por un contorno brillante, citoplasma. (C y D) Imágenes confocales de unión dermo-epidérmica mostrando la apertura de las papilas dérmica (flechas apuntan las papilas dérmicas, * corresponden a la dermis). Es característico observar las papilas dérmicas rodeadas por un contorno de células brillantes, queratinocitos basales y melanocitos, por la presencia de melanina sobre el núcleo. (E) Imagen confocal de la dermis donde se observa la presencia de matriz extracelular (asterisco) y capilares (flecha). Escala 50 micras.

RESULTADOS

Evaluación Clínica

Las úlceras demostraron una mejoría clínica evidente, manteniendo durante la semana del estudio la evolución en la reducción del área de la úlcera que se estaba consiguiendo desde el inicio del tratamiento en la Unidad. Las zonas de piel perilesional tratadas con 3M Cavilon presentan signos más atenuados de inflamación, con menos edema y un leve eritema, en comparación con las áreas de control.

Evaluación microscópica *in vivo* mediante microscopía confocal

Piel sana

Como cabía de esperar, en ambos pacientes las imágenes obtenidas por microscopía confocal de su piel no afectada demostró características compatibles

con la normalidad. A nivel del estrato córneo, los corneocitos se visualizaron como estructuras poligonales y sin núcleo (Figura 2A). Posteriormente, a mayor profundidad se visualizaron las células de la granulosa, distribuidas regularmente y caracterizadas por un área ovoide oscura (núcleo) rodeada por un citoplasma brillante (Figura 2B). Los queratinocitos de la capa espinosa presentaron una demarcación más clara (aspecto en "panal de abeja") (Figura 2C). La unión dermo-epidérmica evidenció las aperturas de las papilas dérmicas (Figura 2D), observando los eritrocitos circulantes en el interior de los capilares y las bandas de colágeno (Figura 2E).

Piel perilesional

Respecto a la piel perilesional en el momento inicial del estudio, las imágenes de microscopía revelaron la presencia de áreas de necrosis epidérmicas en for-

ma de áreas oscuras, espongiosis (edema en epidermis) observadas como aumento de brillo del área intercelular, infiltración por células inflamatorias altamente refráctiles y vasodilatación dérmica prominente, todas compatibles con las características de las Figuras 3 y 5.

La visualización de ambas áreas tras una semana de tratamiento evidenció una mejoría microscópica, siendo ésta mucho más importante en el área tratada con 3M Cavilon comparada con el área no tratada. En el área tratada con 3M Cavilon, la práctica desaparición de las áreas necróticas, una disminución significativa de la presencia de linfocitos en epidermis, un menor grado de espongiosis y una mejora de la organización epidérmica (aspecto en "panal de abeja"). Asimismo, se observó una disminución importante del diámetro de las luces vasculares, lo que explica la reducción de la

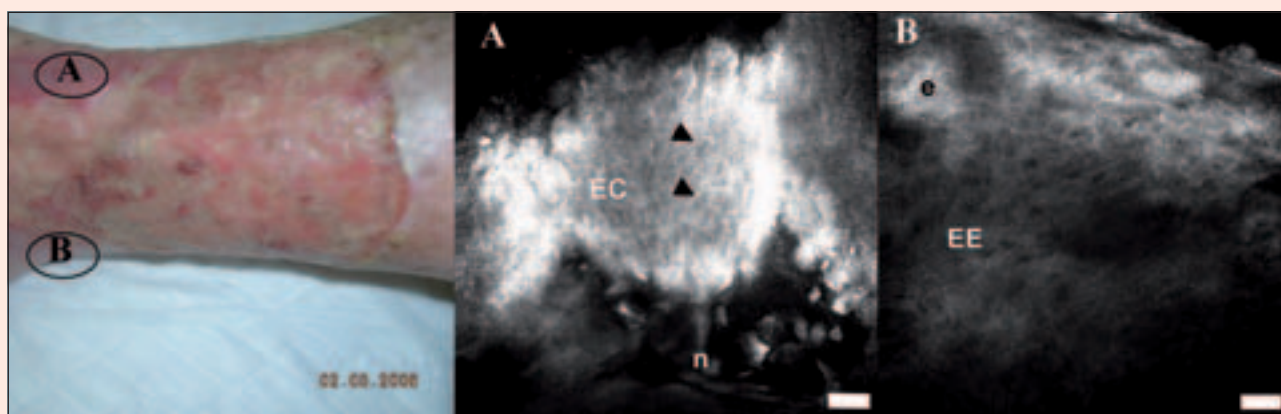


Fig. 3. Izquierda. Fotografía digital de la úlcera del paciente n° 1 al inicio del estudio, marcados los puntos A y B de aplicación del microscopio. Derecha. Imágenes confocales obtenidas en el momento de iniciar el estudio de las áreas A y B de la zona perilesional. A. Imagen obtenida de estrato córneo que denota la presencia de necrosis (n) con detritus en superficie. En el área de estrato córneo (EC) preservado algunos de los corneocitos presenta núcleo, paraqueratosis. B. Imagen obtenida del estrato espinoso (EE) con desarraigo queratinocítico y espongiosis (edema epidérmico). Conducto sudoríparo ecrino (e). Escala 50 micras.

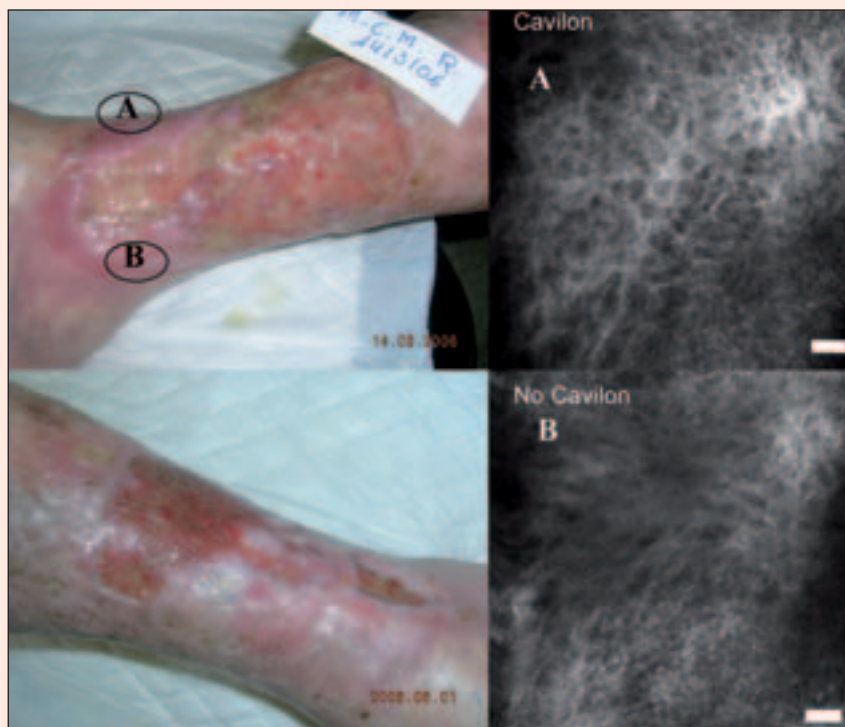


Fig. 4. Izquierda. Fotografías digitales de la úlcera del paciente nº 1 al finalizar el estudio (arriba) y a los tres meses de seguimiento (abajo). Derecha. Imágenes confocales obtenidas a la semana de iniciar el estudio de las áreas A y B de la lesión. A. Imagen obtenida de la zona tratada con Cavilon. Presenta espongirosis, pero se aprecia el patrón en panal de abejas, que sugiere epitelización. B. Imagen obtenida de la zona no tratada con Cavilon en la que se aprecia importante desarraigo queratinocítico y espongirosis (edema epidérmico). Escala 50 micras.

exocitosis (células inflamatorias presentes en epidermis localizadas entre los queratinocitos) y del edema, y en general de los fenómenos inflamatorios en la zona tratada (Figuras 4 y 6).

CONCLUSIONES

– La microscopía de reflectancia confocal demuestra ser una herramienta de ayuda en la evaluación no invasiva de las úlceras, facilitando la monito-

rización del estado de la piel perilesional. Con esta técnica es posible valorar las distintas capas de la piel, detectando mínimos cambios que se puedan producir en su estructura y morfología a lo largo del tiempo. Es destacable, como se ha visto en los casos estudiados, que es posible detectar cambios estructurales significativos en un tiempo tan corto como una semana, cambios que clínicamente son di-

fíciles de objetivar, pero que lógicamente van a tener su reflejo en el pronóstico.

– El mecanismo de acción de 3M Cavilon se basa en la formación de una película impermeable que se adhiere a la capa córnea, la más externa de la piel, protegiéndola de la maceración y disminuyendo el eritema. Este efecto es fácilmente apreciable clínicamente al cabo de unos días de tratamiento, pero el presente estudio confirma, por primera vez, que influye positivamente en la recuperación de las estructuras más profundas de la piel.

– Para poder cuantificar el estado de la piel perilesional se han desarrollado varios sistemas de valoración cualitativa basados en las características clínicas, como el grado de eritema o el nivel de maceración, adaptados a distintas situaciones patológicas, y que buscan minimizar la variabilidad entre distintos observadores. Así, podemos encontrar, entre otros, el sistema Teler para úlceras neoplásicas (9), o la Escala Visual del Eritema (EVE) para pieles expuestas a la humedad o irritantes químicos (10). Esta última ha demostrado tener una adecuada correlación entre la escala visual del eritema y un colorímetro específico para medir el eritema.

– Los efectos protectores de 3M Cavilon sobre la piel perilesional han sido contrastados repetidamente a través de múltiples estudios, recopilados en una reciente revisión sistemática con meta-análisis (11). En todos los trabajos se emplearon como variables clínicas la maceración o el eritema, comparando la acción de 3M Cavi-

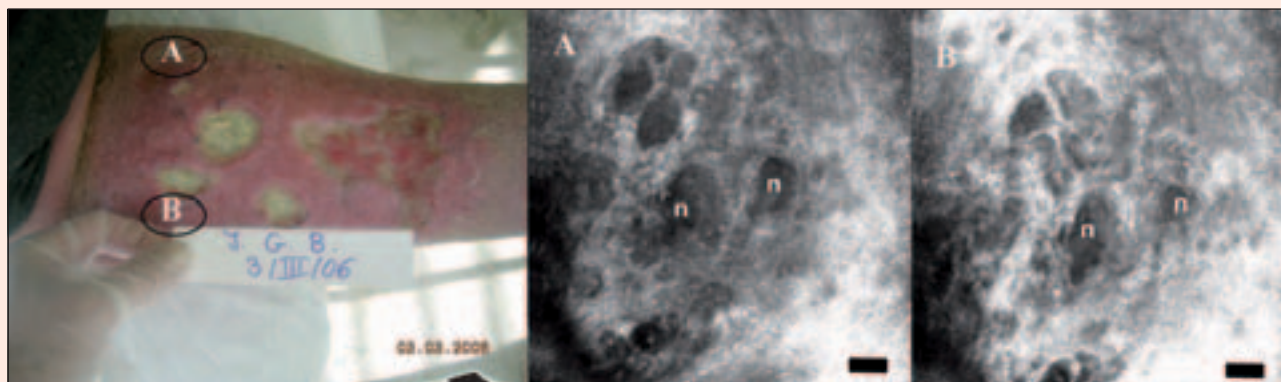


Fig. 5. Izquierda. Fotografía digital de úlcera del paciente nº 2 al inicio del estudio, marcados los puntos de aplicación del microscopio. Derecha. Imágenes confocales obtenidas en el momento de iniciar el estudio de las áreas A y B de la zona perilesional. Ambas imágenes muestran el estrato córneo, y denotan la presencia de áreas necróticas (n) con detritus en superficie. Escala 50 micras.

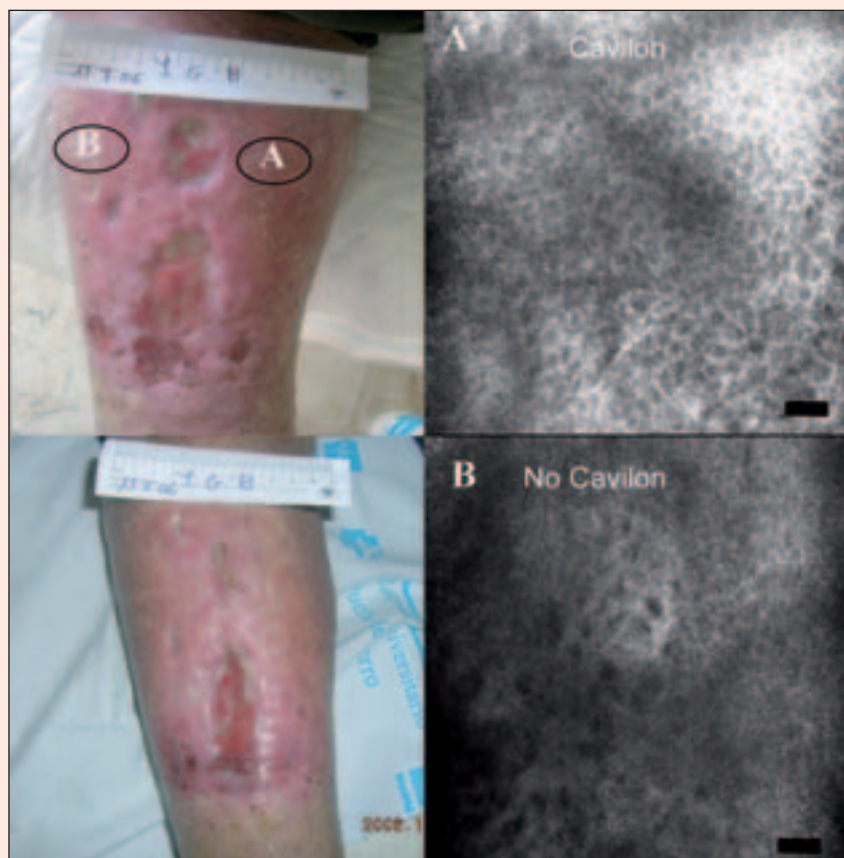


Fig. 6. Izquierda. Fotografías digitales de la úlcera del paciente nº 2 al finalizar el estudio (arriba) y a los tres meses de seguimiento (abajo). Derecha. Imágenes confocales obtenidas a la semana de iniciar el estudio de las áreas A y B de la lesión. A. Imagen obtenida de la zona tratada con 3M Cavilon. Epidermis presenta un patrón en panal de abejas, que sugiere epitelización. B. Imagen obtenida de la zona no tratada con Cavilon en la que se aprecia importante desarraigo queratinocítico y espongirosis (edema epidérmico). Escala 50 micras.

lon con otros tratamientos o con placebo.

– Uno de los estudios analizados (12) incorpora la medición objetiva del

eritema mediante el empleo de un colorímetro capaz de detectar cambios de color en la superficie de la piel que son indetectables a simple vista. La sensibi-

lidad y especificidad de esta técnica han sido contrastadas previamente y, de hecho, es utilizada de rutina para el estudio del efecto vasoconstrictor de tratamientos dermatológicos (13). Los resultados obtenidos con 3M Cavilon en los 227 pacientes estudiados muestran un importante efecto sobre la vascularización de la piel perilesional a las 24 horas de la aplicación, y al tercer día la desaparición del eritema es completa en el 100% de las zonas tratadas, frente al 3% cuando se emplea placebo.

– Con los datos aportados por este nuevo estudio, podemos observar que la desaparición del eritema que se consigue con el tratamiento con 3M Cavilon está acompañada por otros efectos positivos sobre la organización epidérmica, que permiten pensar en la normalización funcional de la piel tratada.

– La utilización de técnicas no invasivas que permiten valorar los cambios morfológicos que se producen en la piel perilesional y que quedan habitualmente fuera del alcance de la exploración clínica constituyen una herramienta de gran valor para investigar la eficacia de nuevos tratamientos. Los resultados obtenidos con la microscopía de reflectancia confocal en los casos aquí presentados han de servir para diseñar estudios más amplios en cuanto al número de pacientes y tiempo de seguimiento que permitan correlacionar los hallazgos con la evolución clínica, así como la respuesta a distintas opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 177 (e-S): 1-32.
2. Tagami H. Evaluation of the skin surface hydration in vivo by electrical measurement. *J Invest Dermatol* 1980; 75: 500-7.
3. Gago M, García RF. Alteraciones específicas de la perilesión. En: Cuidados de la piel perilesional. pp. 33-49. Madrid. Fundación 3M-Drugfarma. 2006.
4. Jones V, Harding K. Moist wound healing. En: Krassner DL, Rodeheaver GT, Sibbald G. (eds). *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*, Third edition. Wayne, PA: HMP Communications, 2001: 245-52.
5. García Fernández FP y cols. Guía para el manejo de: Riesgo de deterioro de la integridad cutánea, Deterioro de la integridad cutánea, Deterioro de la integridad tisular relacionado con las úlceras por presión. *Marco conceptual enfermero. Evidentia* 2005; 2 (supl)(online) (Disponible en http://www.index-f.com/evidentia/2005supl/guia_upp.pdf).
6. Martin P. Wound Healing: Aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276: 75-81.
7. Falanga V. Preparación del lecho de la herida: ciencia aplicada a la práctica. En Documento de posicionamiento GNEAUPP nº 3. Julio 2004.
8. Rajadhyaksha M, González S, et al. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 293-303.
9. Browne N, Grocott P, Cowley S, Cameron J, Dealey C, Keogh A, Lovatt A, Wovden K, Wovden P. Woundcare Research for Appropriate Products (WRAP): validation of the TELER method involving users. *Int J Nurs Stud*. 2004 Jul; 41 (5): 559-71.
10. García Fernández FP, Ibars Moncasi P, Martínez Cuervo F, Perdomo Pérez E, Rodríguez Palma M, Rueda López J, Soldevilla Ágreda JJ, Verdú Soriano J. Incontinencia y Úlceras por Presión. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nº 10. Madrid. 2006.
11. Schuren J, Becker A, Sibbald RG. A liquid film-forming acrylate for peri-wound protection: a systemic review and meta-analysis (3M Cavilon no-sting barrier film). *Int Wound J* 2005; 2 (3): 230-8.
12. Neander KD, Hesse F. Wound edge protection in chronic wounds. *J Wound Care* 2003; 12 (10): 369-71.
13. Schwarb FP, Smith EW, Haigh JM, Surber C. Analysis of chromameter results obtained from corticosteroid-induced skin blanching assay: comparison of visual and chromameter data. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 47 (3): 261-7.