

Introducción

El biofilm se considera causa primaria de cronicidad de las heridas (Høiby et al, 2015; Wolcott et al, 2016; Wolcott et al, 2017), y se caracteriza por inflamación recurrente y una respuesta pobre a las terapias antimicrobianas (Høiby et al, 2015; Wolcott et al, 2016; Wolcott, 2017).

Los resultados de una revisión sistemática y un metaanálisis (Malone et al, 2017) confirman la presencia de biofilm en alrededor del 78 % de todas las heridas crónicas. A pesar de esto, se presume que una prevalencia más realista de biofilm estaría cercana al 100 % (WUWHs, 2016) en heridas difíciles de cicatrizar y, por lo tanto, refuerza los supuestos clínicos de que los biofilms están presentes en este tipo de heridas.

Para mejorar los resultados de la cicatrización en heridas, es necesario comprender y manejar mejor el biofilm, así como utilizar nuevos tratamientos y tecnologías (Wolcott, 2017). También es necesario hacer incapié en la intervención temprana para manejar el biofilm antes de que la cronicidad de la herida se convierta en un problema grave.

Biofilm y heridas de difícil cicatrización

Aunque existe cierto debate en torno a los mecanismos exactos por los que el biofilm afecta a los procesos de cicatrización de heridas, los datos actuales sugieren que la herida se mantiene en un estado inflamatorio ineficaz, lo que impide que se produzca una cicatrización normal de la herida (Bjarnsholt et al, 2008; Gurjala et al, 2011). La respuesta inflamatoria sostenida se asocia con niveles elevados de citocinas proinflamatorias. Esto conduce a un mayor número de neutrófilos, macrófagos y mastocitos, que comienzan a secretar proteasas y especies de oxígeno reactivo (EOR) y destruyen, en última instancia, la actividad de las células del huésped, que son esenciales para la cicatrización. El trabajo de Gurjala et al (Gurjala et al, 2011) también muestra que el biofilm afecta a la epitelización y a la formación de tejido de granulación (*in vivo*). En general, estos mecanismos conducen a la progresión a un estado crónico con los signos y características típicos de heridas difíciles de cicatrizar (Bjarnsholt et al, 2008).

El impacto de las heridas difíciles de cicatrizar en los pacientes, los profesionales y los sistemas sanitarios ha sido bien documentado (Guest et al, 2015; Sen, 2019), con costes elevados, así como los efectos sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes.

El nexa entre las heridas difíciles de cicatrizar y el biofilm, así como sus consecuencias, indica que es necesario un cambio de planteamiento, centrándose en la intervención temprana a través de estrategias de cuidado de heridas con base de biofilm que incluyan: limpieza efectiva de la herida, desbridamiento y el uso de antimicrobianos antibiofilm probados y efectivos (Figura 1).

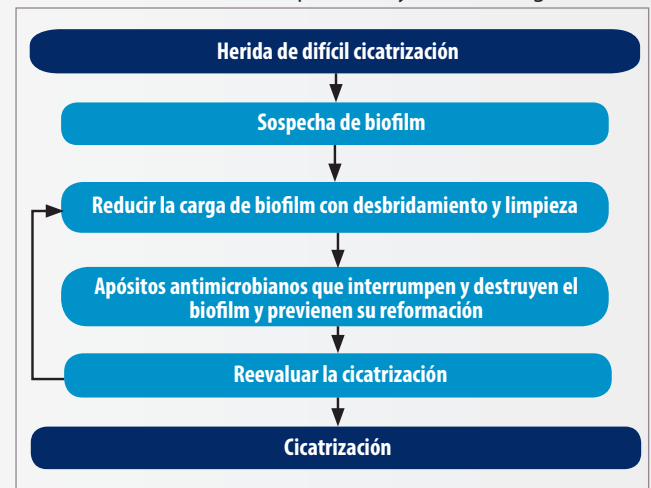


Figura 1. Modelo de cuidado de heridas con biofilm (adaptado de WUWHs, 2016)

Cuadro 1: ¿Qué es una herida de difícil cicatrización? (Adaptado de Frykberg & Banks, 2015; Atkin et al, 2019)

- Una herida difícil de cicatrizar puede definirse como una herida que no pasa por las fases normales de cicatrización de una manera ordenada y oportuna mediante las terapias estándar (Troxler et al, 2006).

Las heridas de difícil cicatrización se asocian a menudo con:

- Inflamación: estado de estancamiento en la fase inflamatoria de la cicatrización.
- Infección: la herida puede parecer infectada o no mostrar signos claros de infección.
- Biofilm: reconocido como un importante contribuyente al estado de difícil cicatrización.
- Presencia de ciertos factores de riesgo, independientemente del tiempo: comorbilidades del paciente, historial de recidiva de la lesión, complicaciones de la herida, etc.
- Las heridas de difícil cicatrización comparten ciertas características comunes, incluyendo niveles excesivos de citocinas proinflamatorias, proteasas, EOR, y células senescentes, y una deficiencia de células madre que a menudo también son disfuncionales.

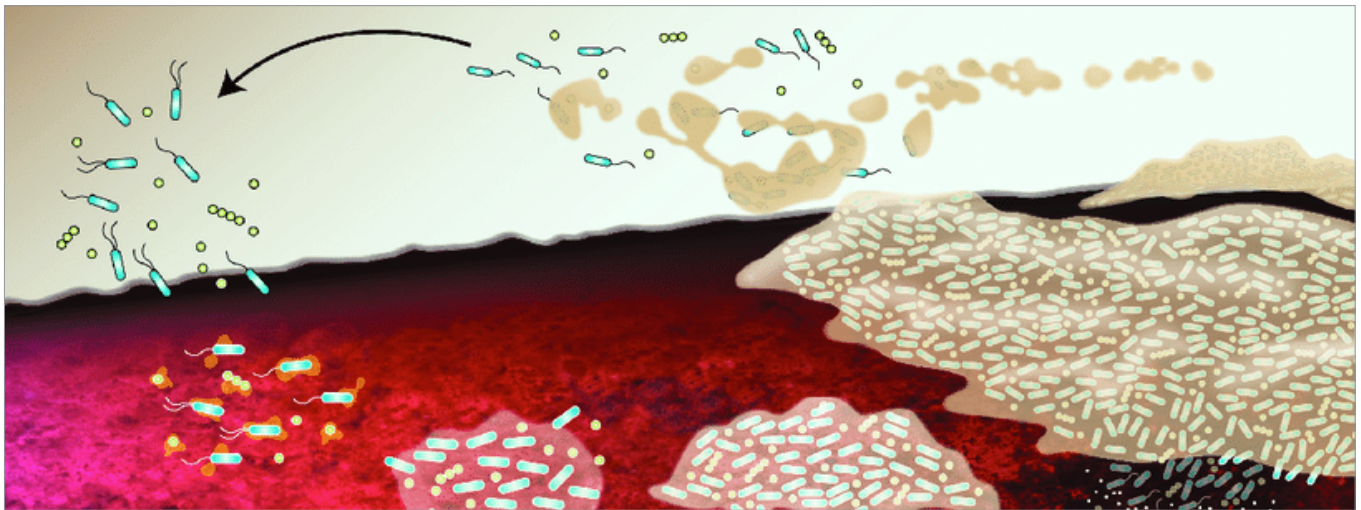


Figura 2. Desarrollo y maduración del biofilm en una herida

La importancia de los antimicrobianos

El biofilm es difícil de erradicar y requiere un planteamiento de manejo proactivo (WUWHS, 2016). La formación del biofilm puede comenzar a los pocos minutos de la adhesión de las células microbianas a la superficie de la herida, con una progresión a un estado de madurez en horas o días, dependiendo de la composición microbiana (Bester et al, 2010). A medida que progresa la formación de biofilm, se vuelve cada vez más tolerante a los antibióticos y antisépticos, y es difícil de eliminar. Esto significa que la erradicación del biofilm es un proceso que depende del tiempo, y cualquier estrategia de manejo del biofilm debe tener en cuenta este ciclo (Figura 2).

El cuidado de heridas con biofilm implica normalmente la eliminación física, como el desbridamiento, la limpieza vigorosa o la irrigación. Estos son pasos clave en la batalla contra el biofilm y deberían ser la base de cualquier tratamiento eficaz para las heridas. Sin embargo, el biofilm maduro es muy persistente, por lo que es probable que el biofilm residual perdure, y se ha demostrado que se reforma en las 24 horas siguientes a la interrupción mecánica (Bester et al, 2010). Por lo tanto, es importante garantizar el control del biofilm residual, incluso después del desbridamiento y la limpieza, y que no se le dé la oportunidad de reformarse, utilizando un antimicrobiano de liberación sostenida para prevenir eficazmente la reformación del biofilm.

No todas las terapias antimicrobianas tópicas son iguales y no todos los apósitos antimicrobianos han sido desarrollados específicamente para manejar el biofilm. Por lo tanto, es importante optar por tecnologías diseñadas para combatir el biofilm en

la herida y utilizar una combinación de agentes antibiofilm y antimicrobianos. Además, debido a la naturaleza autoprotectora del biofilm y sus modalidades de supervivencia, directrices como la de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (Høiby, 2015) están fomentando el uso de tecnologías más avanzadas que incorporan agentes disruptores del biofilm para maximizar la eficacia del agente antimicrobiano contra las estructuras del biofilm.

Cuadro 2: Propiedades esperadas en un apósito antibiofilm para heridas

- Capacidad de alterar y destruir la estructura del biofilm
- Acción antimicrobiana segura y eficaz
- Actividad sostenida que es capaz de prevenir la reformación del biofilm
- Capacidad de manejo de exudados: absorber y retener el exudado
- Capacidad para bloquear y secuestrar bacterias y las estructuras alteradas del biofilm
- Capacidad de proporcionar un entorno húmedo para la cicatrización de heridas que promueve el desbridamiento autolítico

Presentación de la tecnología MÁS QUE PLATA

AQUACEL™ Ag+ Extra™ (ConvaTec Ltd) es un apósito de Hydrofiber™ que ha sido diseñado específicamente para afrontar los retos del exudado de la herida, la infección y el biofilm. La tecnología MÁS QUE PLATA es un componente clave de los apósitos AQUACEL Ag+ Extra, que combina tres agentes que trabajan sinérgicamente para combatir el biofilm y favorecer la cicatrización de las heridas (Figura 3).

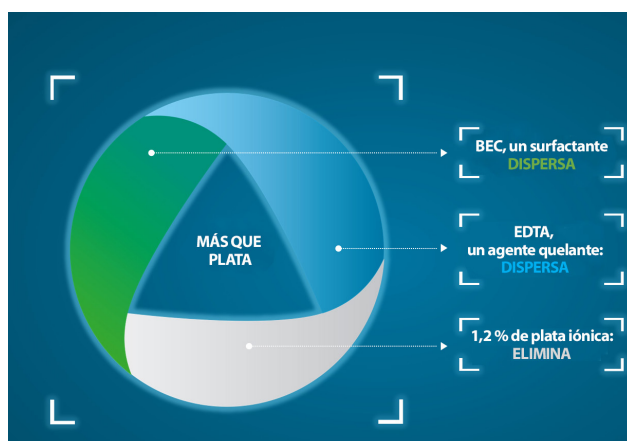


Figura 3. Tecnología MÁS QUE PLATA

El apósito de Hydrofiber es muy absorbente y posee una alta capacidad de retención e incluye además plata iónica, reconocida como agente antimicrobiano eficaz. En los apósitos AQUACEL Ag+ Extra, la plata iónica se utiliza en combinación con otros agentes que permiten que la plata iónica trabaje de forma más efectiva contra el biofilm (Said et al, 2014).

Los tres componentes clave son:

1. El Cloruro de bencetonio (BEC), un surfactante. Los surfactantes ayudan a las sustancias a mezclarse y dispersarse al reducir la tensión superficial (las fuerzas cohesivas) entre ellas. El BEC reduce la tensión superficial entre el biofilm y el lecho de la herida, y entre los componentes interiores de la matriz del biofilm, facilitando así su liberación, dispersión y frenando su reformación; el BEC también facilita la eliminación del biofilm de la herida al aumentar la absorción de los restos del biofilm por parte del apósito (Said et al, 2014; Seth et al, 2014).
2. El Ácido etilendiaminotetraacético sal disódica (EDTA), un agente quelante. La estructura y viscosidad de la matriz del biofilm es consecuencia principalmente del entrecruzamiento con iones metálicos polivalentes, como el calcio y el hierro, arrastrados por los microorganismos del exudado; los agentes quelantes compiten por estos iones y los eliminan, lo que favorece la disrupción y licuación de la matriz del biofilm e impide su reconstrucción (Banin et al, 2006). El EDTA también aumenta el efecto de los surfactantes, por lo que existe un refuerzo mutuo entre las acciones del BEC y del EDTA (Said et al, 2014).
3. Un 1,2 % de plata iónica (Ag^+), un antimicrobiano solo activo en su forma iónica. La plata iónica es efectiva a baja concentración ya que es atraída selectivamente a

sitios en las paredes celulares bacterianas, acumulándose y entrando en la célula, donde daña el ADN, desnaturaliza proteínas y enzimas e interfiere con la síntesis de proteínas; la pared celular microbiana se vuelve porosa y el contenido se filtra hacia afuera (Hobot, 2008). Esta acción microbicida multimodal de la plata iónica tiene como resultado un amplio espectro de actividad y una baja propensión al desarrollo de resistencia microbiana. La acción del BEC y del EDTA expone a los microorganismos previamente protegidos dentro de la matriz del biofilm a los efectos antimicrobianos de la plata iónica (Said et al, 2014).

Estos tres componentes trabajan sinérgicamente para facilitar la disrupción y destruir el biofilm, además de prevenir la reformación, facilitando la progresión de la herida y su cicatrización (Said et al, 2014).

Evidencias de la tecnología MÁS QUE PLATA

La capacidad sinérgica (con refuerzo mutuo) de estos tres componentes para interrumpir y destruir el biofilm, además de prevenir su reformación, ha sido demostrada *in vitro* (Said et al, 2014). Este estudio mostró que el EDTA y el BEC, ni solos, ni combinados, tenían ningún efecto bactericida contra el biofilm bacteriano; pero al añadirse a la plata iónica facilitaron la disrupción del biofilm y mejoraron el efecto antimicrobiano de la plata iónica.

Un estudio *in vitro* demostró que la combinación en formato de apósito de plata iónica, con un agente metalquelante y un surfactante produjo un efecto sinérgico que mejoró sustancialmente la eficacia antimicrobiana de la plata iónica contra el biofilm (Bowler & Parsons, 2016). El estudio concluyó que el uso de estos elementos combinados en el apósito ha demostrado contribuir significativamente al control de las infecciones por biofilm y a la cicatrización en pacientes que viven con heridas de difícil cicatrización (Bowler & Parsons, 2016).

En una evaluación clínica en la que se aplicó AQUACEL Ag+ Extra en heridas estancadas o con deterioro, comprometidas por infección y/o biofilm, se evaluó la capacidad del apósito para manejar el exudado de la herida, la infección y el biofilm, y favorecer la cicatrización (Metcalf et al, 2017). Después de un período medio de tratamiento de 3,9 semanas, el estado de las heridas pasó de estancado/deteriorado a mejorar mayoritariamente, y los niveles de exudado pasaron de moderado/alto a moderado/bajo. Todos los signos de infección clínica se redujeron en su frecuencia media, con una disminución de sospecha de biofilm del 54 % al 27 % de los

Ganar la batalla para avanzar en la cicatrización: Los apósitos AQUACEL™ Ag+ mejoran la cicatrización en heridas crónicas estancadas y deterioradas

Estudio

111 pacientes, con heridas que no cicatrizan de 60 centros del Reino Unido y de Irlanda.

Resultados

- El 78 % de las heridas progresaron hacia la cicatrización, el 13 % cicatrizaron completamente durante un período de evaluación promedio de 3,9 semanas.
- El 83 % de las heridas progresaron en parámetros clave de cicatrización (exudado, sospecha de biofilm y estado de cicatrización de heridas).
- La sospecha de biofilm era más frecuente (54 %) que cualquier otro signo clínico de infección al inicio del estudio. Esto se redujo al 27 % en la evaluación final.

Objetivo

Demostrar la capacidad de los apósitos AQUACEL Ag+ Extra para favorecer la cicatrización en heridas crónicas estancadas o deterioradas al inicio del estudio.

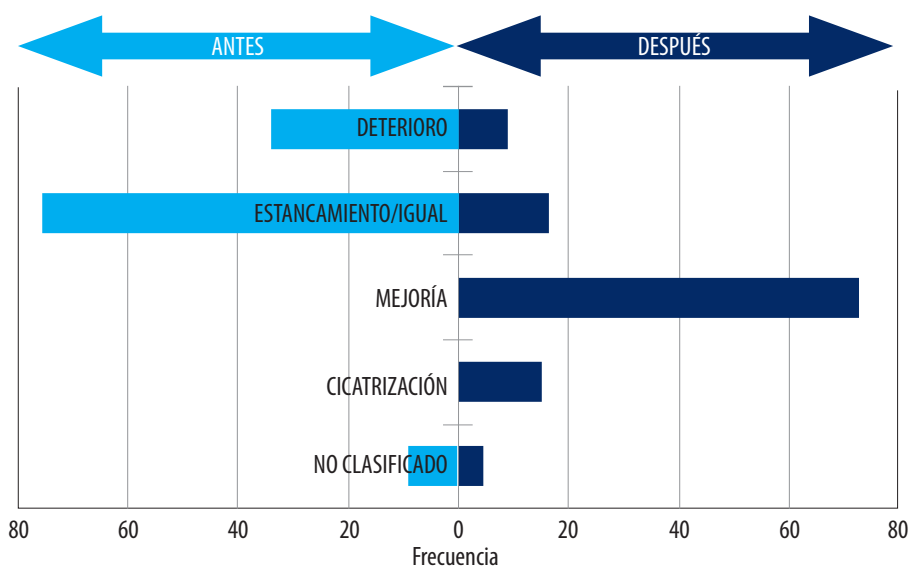


Figura 4. Estado de la herida al inicio (azul claro) y después de la aplicación de los apósitos AQUACEL Ag+ (azul oscuro), de Metcalf et al (2017).

casos. Se llegó a la conclusión de que el manejo exitoso del exudado, la infección y el biofilm del apósito produjo mejoras notables en la salud y el tamaño de la herida. Véase la figura 4 para conocer el estado de las heridas al inicio y después de la evaluación en este estudio.

En un estudio que evaluó la seguridad y efectividad del apósito AQUACEL Ag+ en úlceras venosas crónicas que presentaban signos de infección clínica, se trató a los pacientes durante 4 semanas con apósitos AQUACEL Ag+ (sin fibra reforzante), seguido de la aplicación de apósitos AQUACEL durante otras 4 semanas (Harding et al, 2016). Después de las 8 semanas, se observaron mejoras sustanciales en la herida: En el 12 % de los pacientes las úlceras habían cicatrizado y en el 76 % se observó mejoría en la condición de la úlcera. El tamaño medio de la úlcera se había reducido en un 55 %. Los pacientes reportaron menos dolor a medida que avanzaba el estudio. Se observaron mejorías notables en pacientes con úlceras en los que se había considerado la necesidad de tratamiento con antibióticos sistémicos o antimicrobianos tópicos al inicio del estudio, con una reducción media del 70 % del área de la herida. También se observó que el apósito tenía un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable.

Un estudio *in vivo* que utilizó un modelo de herida profunda de espesor parcial no contaminado evaluó los efectos de los apósitos AQUACEL Ag+ Extra en la cicatrización normal de heridas (Davis et al, 2018). El estudio concluyó que no hubo interferencia notable en la cicatrización normal de la herida en comparación con un apósito de Hydrofiber con plata (sin tecnología antibiofilm) y un apósito de film de poliuretano.

Estudios de casos

Estos resultados también se reflejan en los estudios de casos 1 y 2, en los que se utilizaron apósitos AQUACEL Ag+ Extra como parte de una pauta de tratamiento para mejorar las condiciones de la úlcera. En el primer caso, se seleccionaron apósitos AQUACEL Ag+ Extra para tratar los signos de biofilm. Esta pauta demostró ser eficaz para resolver la infección y progresar en la cicatrización de la herida. El uso de apósitos AQUACEL Ag+ Extra en el segundo caso mostró que la herida se había reducido significativamente durante el tratamiento y se observó una progresión positiva. En este caso, se observó reducción del nivel de exudado y mejoró la movilidad. Después de 28 días de tratamiento la herida cicatrizó.

Caso 1 (cortesía de Katia Furtado)

- Mujer de 68 años, ingresada inicialmente en el hospital tras una caída que le provocó una fractura de fémur.
- Varias comorbilidades que incluyen: hipertensión, enfermedad venosa crónica, enfermedad renal crónica, artritis reumatoide, dislipemia, depresión y trombosis venosa profunda.
- Anteriormente activa y con movilidad, con un puesto de trabajo exigente.
- Después de la cirugía debida a la fractura, su insuficiencia renal empeoró y se requirió diálisis. Desarrolló una infección en el área quirúrgica y se identificaron otras dos úlceras vasculares (Figuras 5a y b).
- Se intentó un tratamiento quirúrgico posterior para cicatrizar las úlceras vasculares, pero no tuvo éxito.
- Se implementó un plan de cuidado de las heridas:
 - Se retiraron todas las suturas.

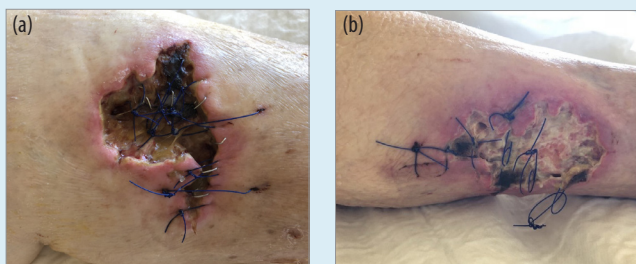


Figura 5. Heridas en la primera consulta, antes del uso de los apósitos AQUACEL Ag+ Extra: (a) Pierna izquierda (b) pierna derecha

- La herida se limpió con suero salino y se desbridó con la ayuda de una cureta dermatológica.
- Se seleccionaron los apósitos AQUACEL Ag+ Extra debido a los indicios de biofilm, y se utilizaron como apósitos primarios y fijados con un vendaje de gasa desde los dedos de los pies hasta las rodillas.
- Se procedió a cambiar el vendaje tres veces por semana.
- Se suspendieron los antibióticos anteriores.
- Se manejó el dolor con morfina subcutánea, y se trataron los problemas nutricionales mediante la adición de dos suplementos hiperproteicos e hipercalóricos a la dieta diaria de la paciente.
- La pauta con apósitos AQUACEL Ag+ Extra controló la infección en un plazo de 8 semanas, tras lo cual se seleccionó un apósito de espuma y la herida progresó hacia la cicatrización (Figuras 6 a y b).

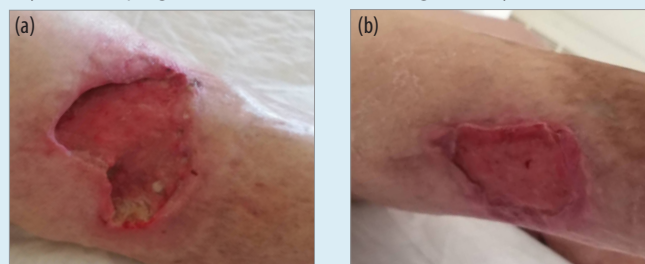


Figura 6. Después de 8 semanas de uso de los apósitos AQUACEL Ag+ Extra: (a) Pierna izquierda (b) pierna derecha

Caso 2 (cortesía de Kathryn Braun)

- Varón de 47 años que presenta una úlcera del pie diabético (UPD) de 2 meses de duración.
- Causada por la presión debida a una descarga insuficiente de la parte plantar del pie derecho, exacerbada por un desbridamiento excesivo del callo.
- Historial de diabetes tipo 1, tratamiento con medicamentos inmunosupresores después de un trasplante de riñón en 1999 y comorbilidades subyacentes de insuficiencia cardíaca congestiva y linfedema.
- En la primera consulta, la UPD medía 1,8 cm de largo, 1,2 cm de ancho y 0,6 cm de profundidad (aproximadamente 1,3 cm³ de volumen). También se observó un debilitamiento localizado de aproximadamente 1 cm (Figura 7a).
- Síntomas de la herida: piel perilesional macerada y exudado maloliente y purulento, además de altos niveles de dolor y movilidad reducida.



Figura 7a. En la primera consulta



Figura 7b. Después de 14 días de uso de los apósitos AQUACEL Ag+ Extra



Figura 7c. Después de 28 días de uso de los apósitos AQUACEL Ag+ Extra

- El tratamiento previo de la herida incluía un apósito de cadexómero yodado y un apósito de espuma.
- Se aplicaron los apósitos AQUACEL Ag+ Extra utilizados como apósitos primarios, con el uso continuo de un apósito secundario de espuma (cambiado de acuerdo con los protocolos locales).
- Tras 14 días de tratamiento con los apósitos AQUACEL Ag+ Extra, la UPD se había reducido significativamente, tanto en longitud como en anchura, con una progresión positiva del 40 % de esfacelo amarillo a 100 % de tejido de granulación rojo (Figura 7b).
- Los niveles de exudado habían disminuido y eran serosanguíneos en lugar de seropurulentos. Se colocó una plantilla de descarga en el calzado del paciente para aumentar la comodidad, ya que la herida estaba casi cerrada, y la movilidad mejoró.
- Tras 28 días de tratamiento con los apósitos AQUACEL Ag+ Extra, la UPD había cerrado por completo (Figura 7c).

¿Por qué esperar?

La evidencia reciente ha mostrado que se requiere un cambio a una intervención temprana y agresiva del biofilm (Edens et al, 2019). Sin embargo, en una encuesta reciente, aunque el 81 % de los encuestados consideraba que la infección y la inflamación eran los factores más importantes que influían en los resultados de la cicatrización de las heridas, el 19 % dijo que esperaría más de 5 semanas antes de considerar un nuevo producto o estrategia terapéutica (Ousey et al, 2018).

Ahora se reconoce que este enfoque de "vigilar y esperar" no es eficaz, y para cuando se determina que una herida es crónica, es posible que ya hayamos esperado demasiado (Webb, 2017). La atención dilatada en el tiempo o el tratamiento ineficaz alimentan el biofilm, y tienen como resultado la intensificación de las heridas que no cicatrizan (Edens & Stevenson, 2019). Por lo tanto, es evidente que se necesitan estrategias novedosas, como la tecnología MÁS QUE PLATA, que conlleva el uso de apósitos avanzados que proporcionan una actividad combinada antibiofilm y antimicrobiana. Los apósitos AQUACEL Ag+ Extra deben considerarse como parte de una estrategia de cuidado de heridas con base de biofilm en todas las heridas que no cicatrizan normalmente.

La tecnología MÁS QUE PLATA presente en los apósitos AQUACEL Ag+ Extra combina tres componentes clave que trabajan sinérgicamente para combatir el biofilm y facilitar la cicatrización de las heridas. Esta acción sinérgica ha demostrado ser eficaz para abordar el problema del biofilm y facilitar así la cicatrización, además de ayudar a mejorar los resultados en el tratamiento de heridas difíciles de cicatrizar.

Autores:

Katia Furtado, enfermera especialista, ULSNA (Unidad Local de Salud del Norte Alentejano, por sus siglas en portugués), Servicio de Consultas Externas del Hospital, Portugal

Vincent Siaw-Sakyi, enfermero especialista en viabilidad tisular, Kent Community Health NHS Foundation Trust, Reino Unido

Philip Bowler, vicepresidente de ciencia y tecnología, I+D, ConvaTec, Reino Unido

Una beca educativa de ConvaTec financió este suplemento *Made Easy*.

AQUACEL, AQUACEL Extra e Hydrofiber son marcas registradas de ConvaTec Inc. Todas las marcas comerciales son propiedad de sus respectivos propietarios. ©2019 ConvaTec Inc. AP-020513-MM

Referencias

- Atkin L, Bučko Z, Montero EC et al (2019) Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care* 23(3): s1-52
- Banin E, Brady KM, Greenberg EP (2006) Chelator-induced dispersal and killing of pseudomonas aeruginosa cells. *Appl Environ Microbiol* 72: 2064-9
- Bester E, Kroukamp O, Wolfaardt GM et al (2010) Metabolic differentiation in biofilms as indicated by carbon dioxide production rates. *Appl Environ Microbiol* 76(4): 1189-97
- Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PO et al (2008) Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 16(1): 2-10
- Bowler PG, Parsons D (2016) Combatting wound biofilm and recalcitrance with a novel anti-biofilm Hydrofiber wound dressing. *Wound Medicine* 14: 6-11
- Davis SC, Li J, Gil J (2018) The wound-healing effects of a next-generation anti-biofilm silver Hydrofiber wound dressing on deep partial-thickness wounds using a porcine model. *Int Wound J* 1-6. Available online at doi: 10.1111/iwj.12935
- Edens C, Stevenson P (2019) Outliers: Reexamining wounds that fail to heal. *Wound Manag Prev* 65: 8-9
- Frykberg G, Banks J (2015) Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care* 4(9): 560-82
- Guest J, Ayoub N, McIlwraith T (2015) Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ Open* 5(12)
- Gurjala AN, Geringer MR, Seth AK (2011) Development of a novel, highly quantitative in vivo model for the study of biofilm-impaired cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen* 19(3): 400-10
- Harding KG, Szczepkowski M, Jacek Mikosiński et al (2016) Safety and performance evaluation of a next-generation antimicrobial dressing in patients with chronic venous leg ulcers. *Int Wound J* 13(4): 442-8
- Hobot J, Walker M, Newman G et al (2008) Effect of hydrofiber wound dressings on bacterial ultrastructure. *J Electron Microsc (Tokyo)* 57(2): 67-75
- Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C et al (2015) ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections. *Clin Microbiol Infect* 21 (Supple 1): s1-25
- Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ et al (2017) The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care* 26(1): 20-5
- Metcalf GD, Parsons D, Bowler PG (2017). Clinical safety and effectiveness evaluation of a new antimicrobial wound dressing designed to manage exudate, infection and biofilm. *Int Wound J* 14(1): 203-13
- Ousey K, Gilchrist B, Jaimes H (2018) Understanding clinical practice challenges: a survey performed with wound care clinicians to explore wound assessment frameworks. *Wounds Int* 9(4): 58-62
- Said J, Walker M, Parsons D et al (2014) An in vitro test of the efficacy of an anti-biofilm wound dressing. *Int J Pharm* 474: 177-81
- Sen CK (2019) Human wounds and its burden: An updated compendium of estimates. *Adv Wound Care* 8(2)
- Seth AK, Zhong A, Nguyen KT et al (2014) Impact of a novel, antimicrobial dressing on in vivo, Pseudomonas aeruginosa wound: quantitative comparative analysis using a rabbit ear model. *Wound Repair Regen* 22: 712-9
- Troxler M, Vowden K, Vowden P (2006) Integrating adjunctive therapy into practice: the importance of recognising 'hard-to-heal' wounds. *World wide Wounds*. Available online from www.worldwidewounds.com
- Webb R (2017) A chronic case of confusion. *J Wound Care* 26(8): 421
- Wolcott RD (2017) Biofilms cause chronic infections. *J Wound Care* 26(8): 423-5
- Wolcott R, Sanford N, Gabriliska R et al (2016) Microbiota is a primary cause of pathogenesis of chronic wounds. *J Wound Care* 25(Sup10): S33-43
- World Union of Wound Healing Societies (2016) Florence Congress Position Document: Management of biofilm. Available online from www.woundsinternational.com