



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia

Memòria del Treball de Fi de Grau

Eficàcia de la lactoferrina en el maneig/tractament de les ferides cutànies amb biofilms

Maria Coll Bagur

Grau en Infermeria

Any acadèmic 2016-2017

DNI: 41748197-T

Treball tutelat per: Rosa Miró Bonet
Departament d'infermeria i fisioteràpia.

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Paraules clau del treball:
Ferida, biofilms, lactoferrina

RESUM:

Introducció: El biofilm és una matriu que engloba al seu interior microorganismes patògens que provoquen infeccions. És resistent als anticòssos, als antibiòtics i presenta dificultats en la seva detecció. Encara no s'ha descobert un tractament eficaç, tot i que s'estan anomenant alguns composts com la lactoferrina.

Estratègia de recerca: S'han realitzat 4 recerques amb diferents combinacions dels descriptors. S'han llegit els resums, els articles complets i s'han seleccionat els que parlen del tractament de tot tipus de biofilm amb lactoferrina, a les ferides i els que defineixen la lactoferrina.

Resultats: S'han seleccionat 21 articles aptes, entre revisions sistemàtiques i assajos clínics. Aquests es poden classificar en tres temàtiques tractant la lactoferrina com a tractament de ferides amb biofilm, en tot tipus de biofilm o en casos concrets.

Discussió: La lactoferrina és una glucoproteïna amb diverses funcions, entre elles antibiofílmica. Presenta dos grans mecanismes d'acció: bactericida i bacteriostàtic.

La funció antibiofílmica ha estat demostrada en diferents biofilms com el dental, de la via aèria i de ferides. Ara bé, existeix desacord sobre si la lactoferrina presenta efecte preventiu i/o terapèutic. Ambdós efectes aconseguen major eficàcia amb l'actuació conjunta de lactoferrina, xylitol i antibiòtics.

Conclusions: La funció de la lactoferrina com antibiofilm és relativament recent, pel que es pot observar falta d'investigació en qualque aspecte. Aquesta falta és deguda en part per la manca de cultura biofílmica en el sistema sanitari i en el món científic. Tot i això, l'actuació conjunta de lactoferrina, xylitol i antibiòtics resulta eficaç en ferides biofílmiques.

ABSTRACT:

Introduction: Biofilm is a matrix that encompasses pathogenic microorganism which cause infections. It is resistant to antibodies, antibiotics and it is difficult to detect. No effective treatment has been discovered yet, although some substances such as lactoferrin have been mentioned.

Search strategy: Four searches with the different combinations of descriptors have been made. We have read the abstracts and the full articles, and the ones regarding the treatment of biofilm using lactoferrin, in biofilm wounds, and they define the lactoferrin have been selected.

Results: 21 articles have been selected. among which are systematic reviews and clinical trials. They are classified into three themes: lactoferrin as a treatment for wounds biofilm, as a treatment of all types of biofilm, and as a treatment in specific cases.

Discussion: Lactoferrin is a glycoprotein with multiple functions, including antibiofilm. It has two mechanisms of action: bactericidal and bacteriostatic.

Antibiofilm function has been demonstrated in different biofilms such as dental, respiratory track and wounds. However, there is a disagreement on whether lactoferrin has a preventive and/or a therapeutic effect. Both effects are achieved in the combination of lactoferrin, xylitol and antibiotics.

Conclusions: The role of lactoferrin as antibiofilm is relatively recent, so there is a lack of research in some parts. This lack is due in part to the lack of biofilm culture in the healthcare system and in the scientific world. However, the joint action of lactoferrin, xylitol and antibiotics seems to be effective in biofilm wound.

PARAULES CLAU / DESCRIPTORS:

- CATALÀ: ferida, biofilms, lactoferrina
- CASTELLANO: herida, biofilmes, lactoferrina
- ENGLISH: wound, biofilms, lactoferrin

ÍNDEX:

- Introducció ----- p. 4
- Objectius ----- p. 7
- Estratègia de recerca ----- p. 7
- Resultats ----- p. 10
- Discussió ----- p. 11
- Conclusions ----- p. 17
- Bibliografia ----- p. 19
- Annexes
 - Annex I ----- p. 22
 - Annex II ----- p. 42

INTRODUCCIÓ:

Les ferides són usals en el dia a dia de les persones. Una ferida es defineix com una lesió traumàtica de la pell i les mucoses amb pèrdua de la continuïtat i integritat tissular amb possible afectació de les estructures adjacents. Aquestes lesions poden ocasionar-se per causa d'un traumatisme, d'una intervenció quirúrgica o d'un procés patològic.^{1,2}

Tota ferida, tot i ser petita i realitzar-se en un entorn aparentment net, té en major o menor grau, el risc d'infectar-se. Els microorganismes, com poden ser els bacteris, viuen al nostre voltant preparats per colonitzar nous hostes i troben en l'ambient humit i vascularitzat d'una ferida el lloc ideal per formar una nova colònia.^{1,3,4}

Des del descobriment de les infeccions s'han descrit aquestes com la colonització de bacteris que resulten malignes per l'hoste, en aquest cas, per la pèrdua de continuïtat de la pell. Són caracteritzades per dolor, inflamació de la zona, sobretot la pell perilesional, enduriment de la zona anomenada anteriorment, eritema en especial atenció al voltant de la ferida i, en alguns casos, pot arribar a aparèixer febre.²

Ara bé, en aquests últims anys s'ha descobert una nova forma d'infecció, que pot passar desapercibuda en molts casos i que ocasiona dificultats en la cura de ferides retardant la seva cicatrització.¹⁻⁷ Estem parlant del biofilm.

El biofilm és un grup de microorganismes englobats a l'interior d'una matriu extracel·lular en forma de biopel·lícula, que es troba adherida a una superfície. Aquesta matriu està formada per materials com exopolisacàrids, cristalls minerals, components sanguinis i altres substàncies que poden variar en funció del lloc on es forma dita pel·lícula. Totes aquestes substàncies es troben englobades dintre un medi aquós que suposa el 97% del seu contingut total.¹⁻⁷ El biofilm pot viure en moltes zones diferents ja siguin teixits vius o superfícies inertes. Se n'ha documentat en diferents ubicacions com instruments de la vida diària, en material mèdic, dins contenidors i tubs d'aigua i en diferents zones corporals.⁴

El biofilm en general no és un nou descobriment. Existeix biofilm que des de fa temps tenim present en el nostre dia a dia, com és el cas del biofilm dental, popularment anomenat placa dental. Aquest tipus de biofilm ja té al seu poder, des de fa anys, un tractament que és capaç d'eliminar-lo, com són les pastes de dents amb anti-placa

juntament amb el raspallat de dents diari.^{1,5} Ara bé, és cert que la cultura de biofilm en ferides és més recent i és molt complicat actualment actuar contra aquestes infeccions. Gran part d'aquesta dificultat és degut a la difícil detecció i a la falta d'un maneig estandarditzat i que resulti ser realment efectiu.

El biofilm a les ferides en molts casos passa desapercebut ja que, la seva matriu és una capa fina, brillant, viscosa i translúcida o en alguns casos verdosa, el que pot confondre's amb exsudat de la pròpia ferida o infecció per pseudomones. No existeix encara cap protocol que faciliti la identificació i que, per tant, possibiliti la més prompta recuperació de la ferida. És el propi personal sanitari que amb exploració i ull clínic ha de ser capaç d'identificar la presència de biofilm, el que no resulta ser fàcil. Actualment l'única forma no subjectiva d'identificació és mitjançant tècniques microscòpiques i especialitzades poc esteses per la manca de cultura de biofilm que existeix en el món sanitari.^{5,6}

Una segona barrera per l'eliminació del biofilm és el seu maneig. En una primera instància, és el sistema immunològic que no és capaç de fer front al biofilm. Els microorganismes generen antígens, el que provoca que l'organisme hi actuï en contra generant anticossos. Ara bé, aquests anticossos no són efectius eliminant els bacteris que es troben protegits a l'interior de la matriu dels biofilms i poden malmetre els teixits circumdants.^{3,6}

En una segona instància, el maneig és difícil perquè els antibiòtics, utilitzats fins el dia d'avui per lluitar contra les infeccions microbianes, resulten ineficaços. Els antibiòtics varen desenvolupar-se per tractar i manejar infeccions no biofílmiques, el que comporta que amb infeccions amb biofilm, que presenten característiques diferents, no siguin eficaços.^{1,3,5,6} Les raons per les quals existeix resistència als antibiòtics són diverses. Actualment existeixen tres hipòtesis de pes que donen explicació a aquest fet. La primera hipòtesi és que els antibiòtics no tenen la capacitat de creuar la biopel·lícula que engloba els bacteris i, per tant, no poden entrar a la profunditat del biofilm, arribar als microorganismes i actuar-hi en contra. Una segona explicació és que la nutrició, tot i que arriba a la profunditat de la matriu, és limitada, el que provoca que algunes cèl·lules presentin un creixement molt lent o quedin estancades. Aquest tipus de cèl·lules presenten una menor susceptibilitat als agents antimicrobians. I una tercera explicació és que alguns microorganismes desenvolupen un biofilm fenotípicament diferent als altres.

Aquest fet provoca que mentre uns bacteris responguin als antibiòtics altres no i la matriu de biofilm no s'elimini del tot.^{3,4}

No tots els biofilms presenten la mateixa resistència als anticòssos i als antibiòtics. Els microorganismes poden créixer de dues maneres. Una d'elles és el creixement sèssil, el biofilm, adherides a una superfície. L'altre mètode és l'equivalent no adherit. Es tracta del biofilm planctònic, biofilm suspès lliurement en l'ambient.^{1,4} Els dos tipus de creixement tenen característiques diferents i responen de forma desigual al tractament. Mentre que el biofilm sèssil és resistent als antibiòtics usuals, el biofilm planctònic reacciona positivament millor, tot i que tampoc és del tot eficaç.¹

Els biofilms i les infeccions en ferides agudes i quirúrgiques també responen de manera diferent als antibiòtics i presenten un millor pronòstic que els biofilms en ferides cròniques com úlceres arterials, úlceres per pressió, peu diabètic, úlceres venoses o cremades. Aquestes últimes presenten una major resistència als anticòssos i antibiòtics, el que dificulta la seva cura. Així com també, és més fàcil i usual pels bacteris formar biofilms en aquest tipus de ferides, ja que tarden més a curar-se.^{1,4}

Durant aquests últims anys s'estan investigant nous tractaments que siguin eficaços per fer front al biofilm que es troba localitzat en les ferides. Alguns estudis avalen el maneig amb els antibiòtics utilitzats fins els dies actuals, mentre que altres confirmen que dit tractament només és efectiu en certes ferides agudes i com a coadjuvant. Tercers estudis descriuen com a efectiu el maneig amb un tractament combinat de desbridament quirúrgic i antibiòtics tòpics. En canvi altres documents exposen que el desbridament, tot i que sigui a diari, no és molt efectiu ja que la capacitat de regeneració és excessivament elevada.¹⁻⁷ S'han proposat alguns nous productes com apòsits alginats amb plata, solucions de neteja com Prontosan®, xylitol, àcid ethylenediaminetetraacetic (EDTA) o lactoferrina. Ara bé, encara existeix poca evidència *in vivo* de la seva eficàcia en la majoria de productes anunciats anteriorment.^{1,5} Tot i tenir poca evidència clínica, el compost lactoferrina sembla demostrar bons resultats i ja està sent utilitzat en altres tipus de biofilm com el dental o en biofilm localitzat a la via aèria.

El biofilm és una estructura relativament nova pel que fa a la seva descoberta. En el meu cas personal, vaig sentir a parlar d'ella fa 6 mesos gràcies a un comercial d'apòsits, el que entreveu que no és un tema desenvolupat durant els diferents cursos del grau

d'infermeria. A més, he pogut observar que gran nombre de professionals sanitaris no coneixen el que és i el que fa, el que comporta que es tractin les ferides de forma incorrecta, ineficaçment i que tardin més a cicatritzar.

Per aquest motiu he volgut desenvolupar aquest TFG. Present el propòsit de donar a conèixer el què és el biofilm i, sobretot, donar resposta a quina és l'eficàcia de la lactoferrina en el tractament/maneig de les ferides infectades amb biofilm per poder trobar un tractament eficaç i accelerar la seva cura per evitar altres complicacions potencials.

OBJECTIUS:

La realització d'aquest treball de final de grau té com a objectiu general avaluar els beneficis i/o inconvenients del tractament de les ferides infectades amb biofilm bacterià amb lactoferrina.

Per aconseguir assolir aquest objectiu és imprescindible adquirir altres metes més específiques com són:

- Descriure el compost de lactoferrina i definir quines són les seves funcions.
- Analitzar l'eficàcia de la lactoferrina com a tractament de biofilm de qualsevol tipus.
- Avaluar la utilitat de la lactoferrina com a tractament de biofilm concretament en ferides cutànies.

ESTRATÈGIA DE RECERCA:

La recerca dels articles s'ha realitzat a partir de les bases de dades disponibles per l'alumnat del grau d'infermeria de la Universitat de les Illes Balears. Dites bases de dades es poden trobar a la biblioteca electrònica de la pàgina web de l'anomenada universitat (<http://www.uib.es>).

Concretament la recerca s'ha centrat en la base de dades PubMed i en l'EbscoHost, ambdues bases de dades de nivell internacional. També s'ha realitzat una primera recerca en la base de dades espanyola IBECs i la llatinoamericana Cuiden sense èxit en aquest camp, pel que s'ha decidit no seguir la recerca en aquestes pàgines. Així mateix cal mencionar la utilització del DeSC (Descriptor en Ciències de la Salut), que inclou el MeSH, per seleccionar els descriptors més correctes i acceptats en llengua castellana i anglesa. Per cercar els descriptors en llengua catalana s'ha realitzat una traducció dels descriptors en castellà a través del diccionari català-castellà-valencià Borja Moll.

S'han realitzat 4 recerques bibliogràfiques, dues a cada base de dades. La primera consulta s'ha realitzat al PubMed introduint la combinació de descriptors i booleans de "lactoferrin AND biofilm AND wound" per poder complir amb el tercer objectiu específic, així com també s'ha introduït una limitació de temps dels últims deu anys (2006-2016). Els resultats d'aquesta recerca han estat de 5 articles. S'han llegit els títols i els abstracts dels documents per fer una primera selecció dels que resultaven útils en aquest cas. Per realitzar la discriminació s'ha assegurat que els articles parlessin del tractament del biofilm en ferides epidèrmiques amb lactoferrina, ja expliquessin beneficis o inconvenients d'aquest tipus de compost.

Tot seguit, abans de començar a llegir els articles complets resultants de la primera consulta, s'ha procedit a realitzar una segona recerca, en aquest cas a la base de dades de l'EbscoHost. Per dur-la a terme s'han escrit els descriptors "lactoferrin AND biofilm AND wound", com en el cas de la recerca anterior, i també s'ha posat una limitació temporal de 10 anys. En aquest cas s'ha ampliat la recerca a tot tipus de publicacions tant acadèmiques com periòdiques. S'han obtingut un total de 12 resultats que, després d'eliminar les repeticions dels articles que presentaven una publicació acadèmica i una altra de periòdica, han fet un total de 8. Aquests vuit articles també han estat llegits pel que fa al títol i l'abstract i han seguit els mateixos criteris d'inclusió i exclusió que en la recerca anterior.

A continuació s'ha realitzat una tercera recerca bibliogràfica a la base de dades PubMed amb la combinació de descriptors "lactoferrin AND biofilm" per aconseguir el segon objectiu específic marcat. En una primera instància s'ha posat una limitació temporal de 10 anys. Els resultats sortits d'aquesta combinació han estat un total de 64, pel que s'ha decidit reduir la limitació temporal a 5 anys. La totalitat d'articles resultants ha estat de

36. En aquest punt de la recerca, com els casos anteriors, s'ha realitzat una lectura dels títols primer i dels abstracts dels articles després per fer una selecció dels que són útils per la redacció d'aquest treball. La determinació de la utilitat s'ha realitzat en funció de si parlaven del tractament de biofilm amb lactoferrina. En un principi s'han descartat aquells que parlaven de qualche tipus de biofilm en concret, com pot ser biofilm dental o pulmonar, tot i que s'han introduït un parell de casos concrets que resulten interessants. També, en aquest cas, s'han acceptat els articles que parlin de la lactoferrina pel que fa a la seva estructura, orígens/localització i propietats per assolir el primer objectiu específic. Els articles útils, que segueixen aquests criteris, s'han reservat per una posterior lectura. Com que els articles servibles han estat suficients en la limitació de 5 anys, no s'ha realitzat una lectura dels 64 articles amb limitació de 10 anys, que sí s'hagués fet si els resultats no haguessin estat satisfactoris.

Finalment s'ha realitzat una última recerca bibliogràfica a l'EbscoHost tot combinant "lactoferrin AND biofilm", posant una limitació temporal de 10 anys i cercant en totes les bases de dades que la pròpia pàgina disposa. El resultat han estat 74 articles. Com en el cas anterior, s'ha volgut comprovar primer la validesa dels articles menors de 5 anys que sempre seran més rellevants pels diferents avanços que van sorgint. En aquesta última consulta han resultat 40 articles. Seguidament s'ha realitzat una primera lectura del títol i de l'abstract per realitzar una primera discriminació seguint els mateixos criteris que a la tercera recerca.

Pel fet de realitzar la recerca en diferents bases de dades existia la possibilitat que un mateix article fóra localitzat a les diferents bases. Fet que ha ocorregut en el nostre cas. Per tant, de la primera selecció realitzada després de llegir el títol i el resum, s'han eliminat els articles repetits de manera que només quedés una sola mostra de dits documents.

També s'han investigat algunes referències bibliogràfiques dels articles trobats amb la recerca a PubMed i EbscoHost que per la informació referenciada, pareixien d'interès. S'han localitzat i s'han llegit els abstracts. Després, com en els altres articles, s'han discriminat en funció de si parlaven de biofilm i el seu tractament en lactoferrina. En aquest cas però, s'han inclòs articles que sobrepassaven la limitació temporal dels 10 anys però que resultaven de rellevant interès per incloure'ls com a resultats de la recerca.

Per acabar la selecció s'han llegit tots i cada un dels articles complerts i s'han discriminat aquells els quals el resum semblava prometedor però que l'article en sí no serveix en aquest cas.

RESULTATS:

L'aplicació de l'estratègia de recerca ha resultat amb 22 articles que resulten útils per respondre a la pregunta. S'han afegit 5 articles d'interès que apareixien a les referències bibliogràfiques d'alguns d'aquests 22 articles.

D'aquest total de 27, després de realitzar una lectura exhaustiva del text complet de cada un d'ells, com s'anuncia en el punt anterior, se n'han seleccionat 21 que són els que s'usen en aquest treball i que es poden localitzar a l'apartat d'annex I. Per a la selecció dels 21 treballs s'han seguit les pautes d'inclusió com són que els articles no tinguin una edat major de 10 anys, llevat d'alguns casos concrets, així com que tractin els temes del tractament de biofilm amb lactoferrina, ja sigui de manera general o concretant en ferides. També s'han inclòs altres biofilms concrets però que resulten interessants pel que fa a la informació de la qual disposa. Tots aquests criteris són mencionats de forma més explícita en l'apartat anterior de *Estratègia de recerca*. Seguint els mateixos criteris d'inclusió i exclusió mencionats s'han discriminat els altres 6 papers per parlar d'una forma un tant ambigua d'aquests temes o directament no parlar-ne com suggeria l'abstract.

Aquests 21 articles presenten característiques diferents en funció del tipus d'escrit i del tipus d'investigació i de la temàtica.

Un 19,05% dels articles seleccionats, 4 de 21, són revisions sistemàtiques de la literatura. El 80,95% restant, 17 de 21, corresponen a articles d'assaig clínic, investigació quantitativa in vitro.

Pel que fa a la temàtica, 10 dels 21 articles, un 47,62% tracten sobre el tractament de tot tipus de biofilm amb lactoferrina i la seva eficàcia, sense concretar de quin tipus de biofilm es tracta. Un 28,58%, 6 de 21 articles parlen sobre la lactoferrina com a tractament del biofilm concretament en ferides. Un tercer grup dels papers, 5 del total de

21, un 23,8% tracta sobre l'eficàcia de la lactoferrina en altres tipus de biofilms, els quals fa més temps que se'n té coneixença de la seva existència i fa més temps que s'investiga un tractament que en resulti útil. Els articles d'aquest tercer i últim grup tracten de biofilm dental; biofilm en la via aèria, concretament en fibrosis quística; i biofilm gastrointestinal amb una abundància de 9,52% (2 de 5), 9,52% (2 de 5) i 4,76% (1 de 5) respectivament.

S'ha de mencionar que, a part de tractar aquests temes, tots també posen en context el compost de lactoferrina indicant de què es tracta, on es troba, d'on prové i alguns, a més, indiquen algunes de les seves propietats abans de centrar-se amb la capacitat anti-biofílmica. Així mateix, tots els articles seleccionats també contextualitzen el biofilm indicant de què es tracta i la dificultat d'erradicar-lo.

DISCUSSIÓ:

Lactoferrina

La lactoferrina és una glicoproteïna del grup de les transferrines, captadora de ferro. És sintetitzada per cèl·lules epitelials glandulars i secretada amb fluids mucosos a les superfícies mucoses. Tots els organismes, exceptuant alguns microorganismes, la necessiten per viure.⁸⁻¹⁵

L'estructura que presenta la lactoferrina és la típica tridimensional d'una proteïna. (veure annex 2) A més, presenta una estructura amb dos lòbuls d'igual grandària on, a cada un dels dos lòbuls, la proteïna presenta la possibilitat de captar un ió fèrric.⁹

Es troba circulant pel torrent sanguini, així com també en les secrecions mucoses de l'organisme com llàgrimes, saliva, semen, secrecions vaginals, suor i, en gran abundància a la llet materna, el que ha fet pensar durant molt temps que es tractava d'una proteïna de la llet.^{8,10-12,15-19} És tracta d'una proteïna multifuncional, capacitat atribuïble al gran nombre de pèptids que en deriven d'ella.^{8,9,13,20}

La principal funció de les transferrines és transportar ferro des del torrent sanguini a zones d'emmagatzematge de Fe. La lactoferrina, tot i que també presenta certa capacitat

transportadora, és important per administrar ferro als nadons a través de la lactància materna, tot i que aquest ferro no és indispensable per a ells. És abundant en els neutròfils, que formen part del sistema immune atacant i fagocitant bacteris que han colonitzat l'hoste. Per aquest motiu, la lactoferrina té un paper important en la immunitat innata amb diferents funcions dins aquest sistema com ara augmentar l'adherència dels neutròfils a les cèl·lules bacterianes o modular la resposta inflamatòria.^{8,9,15,18-20} Gràcies a tots els seus rols, la lactoferrina presenta capacitat per actuar com a immunomoduladora, antitumoral, antiviral, antifúngica i antibacteriana disminuint la seva resposta inflamatòria.^{8,10,12,19}

Mecanisme d'actuació.

La lactoferrina, per la seva pròpia naturalesa i estructura presenta dues capacitats principals que contribueixen a disminuir la incidència i prevalença de biofilm: capacitat bactericida i bacteriostàtica.^{12,15,17,19,21-23}

La capacitat bacteriostàtica priva l'ambient del ferro essencial de l'ambient. Els dos radicals lliures que presenta la proteïna permeten la unió de dos ions fèrrics, el que atorga dites propietats a la molècula. El ferro és un nutrient essencial per els bacteris i un regulador global de les funcions bioquímiques, cel·lulars i metabòliques. El ferro present a la lactoferrina és molt difícil d'utilitzar pel que, llevat d'alguns bacteris molt concrets, resulta impossible utilitzar la proteïna com a nutrient. En lloc d'això, la lactoferrina és usada per captar el ferro de l'ambient, el que provoca una privació al biofilm del seu nutrient principal, el que limita la supervivència del biofilm. Ara bé, no està clara del tot aquesta relació i interacció, alguns estudis suggereixen que pot ser més complexa.^{8-10,12,15-17,19,20,21-23}

Llevat d'eliminar el ferro de l'ambient, ha d'existir un altre mecanisme que, actuant juntament amb la restricció de ferro, incrementi la inhibició dels biofilms. La formació de biofilm, després d'eliminar dit biofilm amb lactoferrina, no recupera les concentracions biofílmiques inicials quan se li readministra una aportació suficient de FeCl_3 que permeti nodrir la matriu, el que suposa un efecte bactericida.¹⁶

La capacitat bactericida malmet la matriu extracel·lular del biofilm en augmentar la permeabilitat de la membrana cel·lular en unir-se als lipopolisacàrids i a les porines, presents a la membrana externa dels bacteris gram negatiu. La lactoferrina, així com els

seus pèptids que presenten diferent efectivitat en aquest aspecte, contenen residus positius i sense càrrega, el que resulta en una hèlix alfa positivament carregada que fa possible l'efecte. Dita acció, augmenta la capacitat de malmetre l'estructura per part d'altres antimicrobians. No està clar si es tracta d'un efecte universal o només presenta eficàcia sobre alguns bacteris.^{8,12,15-17,20,21-23}

Capacitat de la lactoferrina de reduir el biofilm

La majoria dels autors reflexen que la lactoferrina és un bon antimicrobial amb capacitat antibiofílmica que permet reduir la incidència de biofilm en general, estudiat generalment a laboratori en condicions realistes, sense concretar tipus de biofilms. Ara bé, l'autor Hill K.E. et al²⁴ explicita al seu article que la lactoferrina no resulta un tractament eficaç per lluitar contra el biofilm. Aquest article, però, suposa un 4,7% del total dels articles inclosos a aquest TFG, pel que probablement es pot inferir que la eficàcia de la lactoferrina és del 95,3%, la qual fa la mostra representativa. Per dita representativitat podem establir, en aquest cas, que la lactoferrina pot disminuir, en principi, qualsevol tipus de biofilm.

La majoria de literatura utilitzada pel desenvolupament d'aquest treball, un 95,3%, coincideix en que la lactoferrina té potencial i capacitat per lluitar contra el biofilm ara bé, aquesta no es posa d'acord en quin efecte. Les substàncies antibiofílmiques poden presentar efecte preventiu, inhibint la formació de biofilm i/o efecte terapèutic, actuant sobre biofilms ja formats tot malmetent l'estructura biofílmica o matant els bacteris que la formen.¹³ La literatura presenta diverses hipòtesis sobre aquest aspecte.

Alguns autors com Ammons M.C.B., et al^{10,20}, Ling J.M.L i Schryvers A.B.¹⁵ o Singh P.K., et al²¹ afirmen als seus escrits que la lactoferrina interfereix en la colonització de superfícies mucoses per part dels bacteris. Interfereixen en la motilitat, el que dificulta que els bacteris s'uneixin. D'aquesta manera s'evita la formació de biofilms en moltes espècies diferents de bacteris.^{10,15,17,19,21-23} Hayrapetyan H., et al¹⁷ afegeix que, després d'haver disminuït el biofilm ja format inhibint el substrat de ferro, el biofilm no recupera el seu creixement amb presència de la lactoferrina. Ara bé, tot i que la lactoferrina hagi demostrat eficàcia evitant la formació de biofilms, la proteïna no ha demostrat ser útil erradicant els establerts/madurs per si sola, necessita la coadjuvència d'altres antimicrobians com els antibiòtics.²¹

Altres articles, com els dels autors Vogel H.J.⁹ i Sánchez-Gómez S., et al²⁵ afirmen, al contrari que els anunciats anteriorment, que la lactoferrina permeabilitza la membrana externa del biofilm, fent possible penetrar a l'interior de l'estructura i malmetre'l des de l'interior, el que contribueix a erradicar el biofilm madur i disminuir la prevalença.^{10,12,20} Certs pèptids de la lactoferrina presenten característiques hidrofòbiques, el que augmenta l'eficàcia per entrar a l'interior de dita estructura biofílmica i desestructurar-la.^{9,25} Aquests autors, llevat de Ammons M.C.B., et al¹⁰, només exposen la lactoferrina com una proteïna amb efecte terapèutic, no contemplen un possible efecte preventiu.

Un tercer grup d'autors exposen als seus articles que la lactoferrina presenta efecte preventiu i, a la vegada, terapèutic.^{11,16,25} Segons autors com Sheffield C.L.¹¹ la lactoferrina, a baixes concentracions, evita la formació de biofilms, en canvi, a majors concentracions presenta capacitat per erradicar-los. Altres autors com Sanchez-Gómez S., et al²⁵ determinen que la lactoferrina també presenta efecte preventiu i terapèutic. Ara bé, segons ells el fet de tenir capacitat de presentar els dos efectes recau en el tipus de pèptids que utilitzen en cada cas, ja que alguns tenen major capacitat terapèutica mentre altres tenen major preventiva.

Molts autors coincideixen en que l'eficàcia de la lactoferrina és potenciada quan s'utilitza en coadjuvència amb altres composts, enunciats a l'últim punt de la discussió.

Eficàcia en casos concrets

La investigació envers el biofilm en ferides és relativament recent, pel que el seu tractament encara s'està desenvolupant i s'estan creant diverses teories i tractaments. En canvi, el concepte de biofilm en general és estudiat des de fa temps. Existeixen biofilms com els patògens periodontals, el biofilm en la via aèria i el biofilm en rinusitis crònica, els quals compten amb un maneig des de fa més temps i presenten diferents possibilitats de tractament entre els quals destaca la lactoferrina.^{10,12-14,22}

Pel que fa a la via aèria la lactoferrina és una de les proteïnes antimicrobianes més abundants en les seves secrecions. S'ha demostrat que la lactoferrina presenta efecte preventiu evitant la formació de ceps de biofilm, i que els biofilms primaris no segueixen madurant i són malmesos en presència de dita proteïna.^{12,14} Ara bé, no demostra eficàcia per si sola en biofilms ja establerts i madurs.¹⁴

En el cas del biofilm dental, la lactoferrina resulta prevenir l'adhesió de bacteris a les superfícies periodontals.²² Aquest fet comporta que s'utilitzi el compost com a mesura preventiva en la formació de biofilm en aquesta zona corporal.^{13,19} Aquests efectes es veuen intensificats en actuar juntament amb altres productes.¹³

Eficàcia concretament en ferides

S'ha demostrat que la lactoferrina resulta ser un bon tractament antibiofílmic tant en biofilm al laboratori com en biofilm en casos concrets com en la via aèria o el dental. En el cas del biofilm localitzat a les ferides s'ha de mencionar que la lactoferrina ha demostrat resultar ser un compost avantatjós en la cura de ferides aparentment sanes afavorint la seva cicatrització.⁹ En el cas de ferides infectades per biofilm, la proteïna també presenta cert efecte.

La lactoferrina afecta, de forma irreversible, a l'adhesió dels bacteris dels bacteris al llit de la ferida per formar biofilms, de manera que evita la seva formació.^{20,26} Els bacteris al llit de la ferida son resistents a la lactoferrina, però a baixes concentracions responen a la proteïna inhibint el desenvolupament del biofilm, tot i que no tenen efecte en el ja format.^{18,27} El compost estimula una forma de motilitat cel·lular, el que encoratja als bacteris a desviar-se del lloc d'origen i deambular en el lloc d'unir-se formant una colònia.¹⁸

Autors com Mertz P.M.¹⁸ afegeixen que certes concentracions de lactoferrina poden, a més d'inhibir la formació, malmetre biofilms existents però immadurs, el que protegeix la ferida de la infecció. Altres autors com Hill K.E., et al²⁴, expliciten que la lactoferrina a dosi única sembla ser una teràpia inefectiva. Ara bé, dit autor hipotetitza al seu article que l'efecte inhibitor desitjat en biofilm en formació s'aconseguiria amb un tractament continuat.

Els autors acorden en que la lactoferrina presenta capacitat antibiofílmica de forma preventiva. En el llit de la ferida, l'aplicació de lactoferrina inhibeix la formació de biofilms i evita la proliferació dels formats però immadurs. En canvi, no s'ha trobat evidència científica que descriu un cert efecte terapèutic, malmetent i erradicant els biofilms establerts.

Lactoferrina + xylitol + substàncies bactericides

En els punts anteriors ja s'ha mencionat que l'efecte de la lactoferrina augmenta quan s'administra juntament amb altres composts. Un d'aquests elements més mencionats, així com també és un dels que demostra major eficàcia en coadjuvència, és el xylitol.

El xylitol és un polialcohol de la família dels glúcids que es troba en petites quantitats en fruites i verdures. S'ha demostrat que inhibeix la formació de biofilm bacterià i malmet l'estructura biofílmica. També pot actuar juntament amb altres composts com el farnesol, un alcohol trobat als olis essencials de les fruites cítriques que també presenta propietats antibiofílmiques, o la lactoferrina, augmentant les seves propietats.^{10,13,20,26}

Diversos autors han demostrat, i així ho han plasmat als seus articles, que l'ús de la lactoferrina juntament amb el polialcohol xylitol inhibeix el creixement dels biofilms formats en el llit d'una ferida d'una forma més ràpida i radical.^{8,28} La combinació, a diferència del tractament amb només lactoferrina, no només actua inhibint la formació, sinó que també mostra una quasi completa erradicació de la estructura biofílmica, molt major que amb l'acció dels dos composts per separat.^{13,20,26}

Segons Ammons M.C.B., et al¹⁰ i el mateix autor dos anys més tard, Ammons M.C.B. i Copié V.⁸, aquest maneig és possible perquè mentre la lactoferrina limita el substrat de ferro de l'ambient, el xylitol inhibeix les siderospores, les molècules que permeten als bacteris a adaptar-se a un ambient sense ferro. Aquest fet augmenta la capacitat de la lactoferrina de desestabilitzar la membrana així com torna més sensibles els bacteris de l'interior del biofilm. El xylitol creua la membrana més fàcilment i inhibeix la expressió de pyochelin, que lluita contra la lactoferrina per aconseguir el ferro i nodrir el biofilm .

Per augmentar encara més l'eficàcia en aquesta combinació de lactoferrina i xylitol, es proposa afegir-hi l'activitat de les substàncies antimicrobianes. El seu efecte bactericida augmenta en eficàcia, ja que la membrana és més permeable i poden entrar a dins la matriu i actuar contra els bacteris que formen el biofilm.^{12,26} Ammons M.C.B., et al^{8,28} i Wolcott R.D., et al²⁶ concreten que els apòsits de plata, amb les propietats bactericides de la pròpia plata, resulta ser un dels antimicrobians més efectius, així com un dels formats d'administració que donen un millor resultat. Ara bé, altres autors, Moreau-Marquis S., et al¹⁴, han proposat altres substàncies bactericides que també demostren bons resultats en aquest camp, com la tobramicina o l'aztreonam.

El que queda demostrat és que la combinació de lactoferrina i xylitol així com l'acció d'un antibiòtic com a segon pas, resulta ser un tractament amb un grau molt elevat d'eficàcia contra el biofilm localitzat en ferides, i presenta efecte preventiu i terapèutic.

CONCLUSIONS:

Com ja s'ha mencionat anteriorment, el tractament de les ferides amb biofilm és bastant recent i encara no s'ha establert un protocol de maneig. El primer pas per aconseguir dit document és trobar un evidències d'un tractament que resulti realment eficaç.

La lactoferrina, una proteïna del sistema immune que es troba en nombroses secrecions corporals, així com en la sang, presenta una gran varietat de funcions per lluitar contra diversos tipus de micropatògens. La capacitat de lluitar contra el biofilm sembla ser una d'aquestes funcions tant diverses, fet que queda demostrat davant l'alta representació de la literatura utilitzada en aquest document, un 95.3%. Ara bé, tot i els resultats obtinguts, encara hi ha molts interrogants i diverses hipòtesis en que els diferents autors presenten discrepàncies.

La majoria dels articles remarquen que la lactoferrina només presenta efecte preventiu, inhibint el creixement dels biofilms. Aquesta majoria no és prou representativa, pel que també es manté l'explicació de que la seva funció és terapèutica, malmetent les membranes biofilmiques i disminuint la seva prevalença. En canvi, una tercera selecció dels autors aposta per ambdues funcions.

Així mateix també existeix desacord en l'ús de la lactoferrina amb xylitol i antibiòtics. Aquesta mescla resulta eficient i inhibeix la formació de biofilm a la vegada que lluita contra els biofilms madurs aconseguint disminuir la prevalença, fet demostrat per nombrosos autors a les seves investigacions. Ara bé, quina és la substància bactericida d'elecció en aquests casos encara està per veure. Alguns aposten per la plata, altres per l'aztreonam o la tobramicina. Així mateix, l'elecció d'antibiòtics dependrà també del tipus de bacteri contra el que s'hagi de fer front, com també de la via d'administració que resulti més adequada en cada cas, ja sigui per comoditat del pacient i/o eficàcia del tractament.

Aquests interrogants, així com el fet que existeixin nombroses i diverses explicacions per a dites qüestions, demostren la necessitat de seguir investigant i estudiant les característiques i propietats d'aquest compost, com també de la seva actuació juntament amb xylitol i les substàncies bactericides. A priori la proteïna sembla ser eficaç com a tractament del biofilm localitzat a les ferides. És més, es recomana el seu ús sobretot si s'administra juntament amb xylitol i l'aplicació posterior d'antimicrobians, ja que s'incrementa l'eficàcia.

Aquesta falta d'investigació es deu, en part, a la poca cultura sobre biofilms present en el sistema sanitari i en el món científic, ja que, si no es detecta el problema no es poden organitzar recursos per trobar un maneig que resulti resolutiu.

En el món científic, la majoria de la literatura trobada sobre aquest fenomen està en llengua anglesa i és realitzada i publicada en revistes i documents científics de països fora de l'estat espanyol. He pogut evidenciar que existeixen pocs autors espanyols que investiguin sobre el tema, i si ho fan publiquen els seus escrits en revistes anglosaxones. També s'ha de mencionar que els diferents autors que escriuen sobre el tema són els mateixos en diversos articles, així com la bibliografia referenciada en ells. Pel que s'entreveu que, de moment, la investigació presenta preferències cap a altres qüestions no menys importants.

També es pot observar com nombrosos professionals d'infermeria no saben el que és el biofilm i quines característiques presenta. Això comporta dificultat en la cura de la ferida per utilitzar productes poc apropiats, així com errors en el diagnòstic en veure que el procés es troba estancat. S'ha de mencionar que hi ha personal sanitari que sí sap el que és aquesta infecció i se n'ha trobat qualque cas durant la seva vida professional. Però saber el que és no comporta major avantatge, ja que la majoria desconeix quin és el maneig apropiat, així que realitzen la cura de la ferida a criteri personal, utilitzant el material del que disposen.

S'ha de potenciar el coneixement del fenomen dels biofilms i facilitar el diagnòstic. D'aquesta manera es pot establir el problema al mateix nivell que les infeccions per bacteris, fong o virus oportunistes els quals es coneixen i presenten un maneig protocolitzat. S'ha de mostrar la magnitud del problema per seguir investigant i acabar

de resoldre els interrogants que presenta el maneig de dites ferides amb lactoferrina, xylitol i antibiòtics i així establir un protocol de maneig/tractament.

De moment, segons estudis realitzats fins hores d'ara, la combinació dels tres composts per fer front als biofilms, tant madurs com en formació, presenta bons resultats i resulta ser una de les millors eleccions.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Advancing Your Practice : and the Role of Biofilms. [internet] 1a edició. EUA: Association for the Advancement of Wound Care; març 2008 [actualitzat maig 2017; consultat març 2017]. Disponible a: <http://gneaupp.info/wound-infection-role-biofilms/>
- 2- Salem Z, C., Pérez P, J. A., & Henning L, E. Heridas: Conceptos generales. Cuad. Cir.. 2000, 14, 90–99.
- 3- Costerton, J. W., Stewart, P. S., Greenberg, E. P. Bacterial Biofilms : A Common Cause of Persistent Infections. SCIENCE. 1999, 284: 1318-1322
- 4- Lasa Uzcudun I. Biofilms bacterianos. Actualidad SEM. 2004, 37: 14–18.
- 5- Metcalf, D. G.; Bowler, P. G. Biofilm delays wound healing : A review of the evidence. Burns & Trauma. 2013, 1(1): 5–12.
- 6- Hurlow, J., Couch, K., Laforet, K., Bolton, L., Metcalf, D., Bowler, P. Clinical Biofilms : A Challenging Frontier in Wound Care, WHS. 2015, 4(5), 295–301.
- 7- Donlan R. M. Biofilms : Microbial Life on Surfaces. PERSPECTIVE. 2002, 8(9), 881–890.
- 8- Ammons, M.C. B; Copié, V. Lactoferrin: Abioinsired, anti-biofilm therapeutic. PMC. 2013, 29(4), 443–455.
- 9- Vogel, H. J. Lactoferrin , a bird's eye view. Biochem. Cell Biol.. 2012, 90, 233–244.
- 10- Ammons M.C.B.; Ward L.S.; Dowd S.; James G.A. Combined treatment of Pseudomonas aeruginosa biofilm with lactoferrin and xylitol inhibits the ability of bacteria to respond to damage resulting from lactoferrin iron chelation. International Journal of Antimicrobial Agents. 2011, 37(4), 316–323.

- 11- Sheffield C.L.; Crippen T.L.; Poole T.L.; Beier R.C. Destruction of single species biofilms of *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* subsp . *pneumoniae* by dextranase , lactoferrin , and lysozyme. *International Microbiology*. 2012, 15(4), 183–187.
- 12- Caraher E. M., Gumulapurapu K., Taggart C. C., Murphy P. The effect of recombinant human lactoferrin on growth and the antibiotic susceptibility of the cystic fibrosis pathogen *Burkholderia cepacia* complex when cultured planktonically or as biofilms. *JAC*. 2007, 60, 546–554.
- 13- Rodrigues, F., Alves, F, et al. Biofilm biomass disruption by natural substances with potential for endodontic use. *Braz Oral Res*. 2013, 27(1), 20–25.
- 14- Moreau-Marquis, S., Coutermarsh, B., Stanton, B. A. Combination of hypothiocyanite and lactoferrin (ALX-109) enhances the ability of tobramycin and aztreonam to eliminate *Pseudomonas aeruginosa* biofilms growing on cystic fibrosis airway epithelial cells. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015, 70, 160–166.
- 15- Ling, J. M. L., & Schryvers, A. B. Perspectives on interactions between lactoferrin. *Biochem. Cell. Biol.*, 2006, 84, 275–281.
- 16- Kamiya, H., Ehara, T., Matsumoto, T. Inhibitory effects of lactoferrin on biofilm formation in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Infect. Chemother*. 2012, 18, 47–52.
- 17- Hayrapetyan, H., Siezen, R., Abee, T., Groot, M. N. Comparative Genomics of Iron-Transporting Systems in *Bacillus cereus* Strains and Impact of Iron Sources on Growth and Biofilm Formation. *Front. Microbiol*. 2016. 7(842), 1–13.
- 18- Mertz P.M. Cutaneous biofilms: friend or foe?. *Wounds*. 2003, 15(5), 1-5
- 19- Dashper, S. G., Pan, Y., Veith, P. D., et al. Lactoferrin inhibits *Porphyromonas gingivalis* Proteinases and has sustained Biofilm inhibitory activity. *AAC*. 2012, 1548–1556.
- 20- Ammons, M. C. B., Ward, L., Wolcott, R. In vitro susceptibility of established biofilms composed of a clinical wound isolate of *Pseudomonas aeruginosa* treated with lactoferrin and xylitol. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008, 33, 230–236.
- 21- Singh, P. K., Parsek, M. R., Greenberg, E. P., Welsh, M. J. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *NATURE*. 2002, 417, 552–555.

- 22- Garbe, J., Sjögren, J., Cosgrave, E. F. J., et al. EndoE from *Enterococcus faecalis* Hydrolyzes the Glycans of the Biofilm Inhibiting Protein Lactoferrin and Mediates Growth. *PLOS ONE*. 2014, 9(3), 1–11.
- 23- Coveñas, C., Georgette, D., Fernandez, D., et al. Efecto de la lactoferrina bovina en la formación de biofilms en cepas clínicas de *E. coli* enteroagregativa. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014, 31(3), 454–460.
- 24- Hill, K. E., Malic, S., Mckee, R., et al. An in vitro model of chronic wound biofilms to test wound dressings and assess antimicrobial susceptibilities. *J. Antimicrob. Chemother*. 2010, 1195–1206.
- 25- Sánchez-Gómez, S., Ferrer-Espada, R., Stewart, P. S., et al. Antimicrobial activity of synthetic cationic peptides and lipopeptides derived from human lactoferricin against *Pseudomonas aeruginosa* planktonic cultures and biofilms. *BMC Microbiology*. 2015, 15, 1–11.
- 26- Wolcott, R. A study of biofilm-based management in subjects with critical limb ischaemia. *Journal of Wound Care*. 2008, 17(41), 145–155.
- 27- Davis S. Lactoferrin prevents attachment and biofilm formation of wound pathogenic bacteria. *J. Am. Acad. Dermatol*. P410
- 28- Ammons, M. C. B., Ward, L. S., James, G. A. Anti-biofilm efficacy of a lactoferrin / xylitol wound hydrogel used in combination with silver wound dressings. *International Wound Journal*. 2011, 8(3), 268–273.

ANNEXES:

- Annex I:

8	LACTOFERRIN: A BIOINSPIRED, ANTI-BIOFILM THERAPEUTIC
Autors i any:	M. C. Ammons, V. Copié; 2013
Objectiu:	Descriure/determinar les propietats anti-biofilmiques de la lactoferrina
Resum:	<p>Les ferides cròniques estan caracteritzades per no presentar millora en la seva cura per estancament en la fase inflamatòria. En gran nombre és degut a la seva infecció per biofilm. Un biofilm que no posseeix encara un tractament eficaç ja que els antibiòtics han estat desenvolupats per biofilm planctònic.</p> <p>La lactoferrina és una proteïna captadora de ferro del sistema immune que es troba a diferents llocs com la sang. Posseeix un gran nombre de pèptids derivats, el que li atorga una gran versatilitat de propietats i molts usos clínics com ara anti-fúngic, anti-microbial o anti-biofilm, anti-tumoral, i té l'habilitat de modular la resposta inflamatòria i adaptativa immunitària.</p> <p>La lactoferrina actua com a antibiofilm ja que inhibeix l'adhesió de dit biofilm a les cèl·lules epitelials, però encara s'ha d'establir l'eficàcia en material clínic. Sembla ser que el mecanisme d'acció és privar l'ambient de ferro, que en resulta un gran substrat pels microorganismes.</p> <p>La lactoferrina incrementa la seva eficàcia quan actua juntament amb xylitol.</p>

9**LACTOFERRIN, A BIRD'S EYE VIEW**

Autors i any:	Hans J. Vogel; 2012
Objectiu:	Determinar quin és el rol de la lactoferrina en la defensa dels hostes així com examinar quin és el mecanisme d'acció. Exposar també l'estructura de la proteïna.
Resum:	<p>La lactoferrina és una proteïna captadora de ferro del grup de les transferrines. Les seves funcions són transportar ferro i posseeix habilitats d'immunitat. Es troba en diferents llocs com en els neutròfils o a la llet tant materna com bovina.</p> <p>Té una estructura tridimensional amb dos lòbuls de la mateixa grandària. Cada lòbul posseeix dos ions de ferro, el que li atorga el seu mecanisme d'acció que consisteix en privar de ferro l'ambient, actuant així contra els microorganismes. Tot i que no tots els microorganismes són abatuts per la privació ambiental de ferro, alguns protozous saben captar el ferro de la lactoferrina i utilitzar-lo com a nutrient.</p> <p>La lactoferrina posseeix un gran nombre de pèptids que, depenent de la seva seqüència d'aminoàcids, tenen unes funcions més potents que altres com antitumorals, antivirals o antimicrobianes, com ja hem mencionat abans, i contribueix en el tancament i cicatrització de ferides.</p>

<p>10</p>	<p>COMBINED TRATMENT OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA BIOFILM WITH LACTOFERRIN AND XYLITOL INHIBITS THE ABILITY OF BACTERIA TO RESPOND TO DAMAGE RESULTING FROM LACTOFERRIN IRON CHELATION</p>
<p>Autors i any:</p>	<p>Mary Cloud B. Ammons, Loren S. Ward, Scot Dowd, Garth A. James; 2010</p>
<p>Objectiu:</p>	<p>Proposar un model en que la capacitat inhibidora del xylitol combina amb l'activitat antimicrobiana de la lactoferrina i determinar quin és el mecanisme capaç de portar a terme dita inhibició</p>
<p>Resum:</p>	<p>Existeixen molts tipus diferents de ferides cròniques com úlceres de peu diabètic, venoses o úlceres per pressió. La majoria de ferides cròniques estan infectades per bacteris organitzats en forma de biofilms. Aquests biofilms retarden la cura de les ferides i són resistents a l'acció dels antibiòtics.</p> <p>Per fer front a aquesta forma d'infecció s'han plantejat dos nous composts: la lactoferrina i el xylitol. La lactoferrina és una proteïna captadora de ferro del sistema immune que es troba en molts fluids corporals com sang, saliva o llàgrimes. Aquesta proteïna ha demostrat capacitat per actuar com antimicrobial impeding la formació de biofilm.</p> <p>El xylitol és un polialcohol que es troba en quantitats reduïdes en fruita i verdures. Recentment s'ha demostrat que és capaç de inhibir el creixement dels biofilms.</p> <p>La combinació d'aquests dos composts augmenta l'eficàcia antibiofílica. La lactoferrina malmet les membranes dels biofilms privant de ferro l'ambient, limitant així els nutrients dels bacteris. El xylitol disminueix la producció de siderospores el que provoca que els bacteris tinguin grans dificultats per adaptar-se a un ambient escàs de ferro.</p>

11	DESTRUCTION OF SINGLE SPECIES BIOFILMS OF ESCHERICHIA COLI OR KLEBSIELLA PNEUMONIAE SUBS. PNEUMONIAE BY DEXTRANASE, LACTOFERRIN AND LYSOSYME
Autors i any:	Cynthia L. Sheffield, Tawni L. Crippen, Toni L. Poole, Ross C. Beier; 2012
Objectiu:	Examinar dextranasa, lactoferrina i lisosims i determinar la seva eficàcia en la destrucció de biofilms formats per Klebsiella Pneumoniae subs. Pneumoniae o E. Coli.
Resum:	<p>El 99% dels microorganismes estan disposats en forma de biofilm en diversa varietat d'ambients. Per erradicar aquests bacteris s'han proposat diversos composts com a tractament com ara ozó, clorine o àcids orgànics que han resultat inefectius, així com l'EDTA, el SDS o el tween 20. Altres han demostrat eficàcia, com ara composts alcalins o agents acídics descontaminants com el tolueno ara bé, s'han descartat per resultar corrosius i perillosos pels organismes hostes.</p> <p>Els composts amb major projecció i seguretat són la lactoferrina, la dextranasa i els lisosims. El seu mecanisme d'actuació consisteix en destruir la matriu, interferir en l'adhesió i destruir les cèl·lules bacterianes.</p> <p>La comparativa amb estudis previs revela que la dextranasa i els lisosims presenten poca efectivitat, en canvi la lactoferrina mostra major eficàcia però en combinació amb altres composts. En l'estudi realitzat pels autors de l'article, la dextranasa presenta efecte però molt menor, pel que no és recomanada com a tractament. En canvi la lactoferrina i els lisosims presenten resultats satisfactoris, el que els presenta com a possibles tractaments del biofilm.</p>

<p>12</p>	<p>THE EFFECT OF RECOMBINANT HUMAN LACTOFERRIN ON GROWTH AND THE ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF THE CYSTIC FIBROSIS PATHOGEN BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX WHEN CULTURED PLANKTONICALLY OR AS BIOFILMS</p>
<p>Autors i any:</p>	<p>Emma M. Caraher, kiranmai Gumulapurapu, Clifford C. Taggart, Philip Murphy, Siobhán McClean and Máire Callaghan; 2007</p>
<p>Objectiu:</p>	<p>Investigar l'impacte de la lactoferrina en la susceptibilitat antibiòtica en biofilm per establir si la lactoferrina té potencial terapèutic en el control d'aquest tipus d'infeccions.</p>
<p>Resum:</p>	<p>La colonització crònica de bacteris a la via aèria és la primera causa de morbiditat i mortalitat en persones amb fibrosis quística. Els bacteris Burkholderia cepacia (B.C.) s'organitzen en forma de biofilms, el que suposa una resistència als antibiòtics i més dificultat en la seva erradicació.</p> <p>La lactoferrina és una proteïna que es troba en secrecions com esput, llàgrimes i saliva amb propietats bacteriostàtica, privant l'ambient de Fe, i bactericida, malmetent la permeabilitat de les membranes cel·lulars. D'aquesta manera el biofilm es debilita i augmenta la susceptibilitat als antibiòtics.</p> <p>En l'estudi s'ha confirmat que la lactoferrina inhibeix la formació de biofilm B.C. i, a més, evita la maduració cel·lular en biofilms establerts i malmet la seva estructura per afavorir la seva eliminació juntament amb l'acció dels antibiòtics, ja que, en aquest punt, el biofilm ha tornat més susceptible a dits fàrmacs.</p> <p>Ara bé, l'efecte antibiofílmic de la lactoferrina com a únic tractament disminueix a les 48h a causa de la saturació de la pròpia lactoferrina i l'increment de siderospores.</p>

13	BIOFILM BIOMASS DISRUPTION BY NATURAL SUBSTANCES WITH POTENTIAL FOR ENDODONTIC USE
Autors i any:	Flávio Rodriques Ferreira Alves, Marlei Gomes Silva, Isabela Neves Rôças, José Freitas Siqueira Jr; 2012
Objectiu:	Avaluar el potencial de lactoferrina, xylitol, farnesol i àcid salicilic i la seva combinació per reduir la biomassa de biofilms formats per <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Staphylococcus epidermidis</i> .
Resum:	<p>La periodentitis apical és una malaltia causada per biofilm. No presenta encara un tractament eficaç. Els antibiòtics són inefectius i el desbridament, tot i ser útil, no l'erradica del tot, el que facilita la proliferació.</p> <p>Per aquest motiu s'han proposat noves substàncies amb potencial antibiofílmic. El xylitol és un polialcohol procedent, en petites quantitats, de la fruita i la verdura i amb capacitat d'inhibir la formació del biofilm i malmetre els biofilms ja formats. El farnesol és un alcohol trobat en olis essencials de les fruites cítriques i presenta capacitat d'inhibir la formació del biofilm i malmetre els biofilms ja formats. L'àcid salicílic és produït per moltes plantes com a mecanisme de defensa, prevé l'adhesió al material i inhibeix la formació de biofilm. La lactoferrina és una glicoproteïna captadora de ferro del sistema immunològic que ataca al biofilm.</p> <p>Per augmentar el potencial antibiofílmic s'han combinat les diferents substàncies de manera que la que resulta més eficaç disminuint i mantenint el biofilm sota mínims és el grup de farnesol-xylitol-lactoferrina. Aquesta combinació presenta doble efecte, un primer preventiu, evitant la formació de biofilm, i un segon terapèutic, erradicant els biofilms formats, ja sigui malmetent la seva estructura o malmetent els bacteris.</p>

<p>14</p>	<p>COMBINATION OF HYPOTHIOCYANITE AND LACTOFERRIN ENHANCES THE ABILITY OF TOBRAMYCIN AND AZTREONAM TO ELIMINATE PSEUDOMONAS AERUGINOSA BIOFILMS GROWING ON CYSTIC FIBROSIS AIRWAY EPITHELIAL CELLS</p>
<p>Autors i any:</p>	<p>Sophie Moreau-Marquis, Bonita Coutermarsh i Bruce A. Stanton; 2014</p>
<p>Objectiu:</p>	<p>Investigar la eficàcia de ALX-109 sol i en combinació amb tobramicina o aztreonam, antibiòtics molt usats en el tractament d'infeccions pulmonars, per eliminar biofilms de P. Aeruginosa en la via aèria.</p>
<p>Resum:</p>	<p>La fibrosi quística, causada per la mutació d'un gen, resulta en disfunció pancreàtica i digestiva, així com augmenta les infeccions respiratòries pulmonars. Moltes d'aquestes infeccions es cronifiquen, el que en dificulta la seva cura a causa de la formació de biofilms resistents als antibiòtics per part dels bacteris responsables de dita infecció.</p> <p>S'estan desenvolupant nous tractaments per fer front a dites infeccions biofilmiques. Últimament s'ha descobert que la combinació de proteïnes captadores de ferro i l'antibiòtic tobramicina afavoreix la inhibició de formació de biofilm. Malauradament la combinació s'ha d'administrar per vies diferents, l'antibiòtic presenta la major eficàcia via inhalatòria, però les proteïnes captadores de ferro no han estat aprovades per se usades per aquesta via.</p> <p>Per aquest motiu s'ha desenvolupat un altre tractament com és l'ALX(109), una combinació de lactoferrina i hipotiocianita amb potencial per disminuir la concentració de biofilm.</p> <p>En aquest estudi s'ha examinat l'eficàcia de dit tractament i la seva combinació amb tobramicina i aztreonan. S'ha demostrat que per prevenir la formació de biofilms, la combinació de ALX(109) amb qualsevol dels dos antibiòtics ha demostrat resultar notablement eficaç. En canvi, en biofilms establerts, s'ha demostrat que la combinació de ALX(109) amb tobramicina</p>

	<p>és més eficaç que amb aztreonan.</p> <p>La combinació de ALX(109) amb els antibiòtics resulta tenir més efecte ja que l'ALX(109) malmet l'estructura del biofilm permetent als antibiòtics penetrar a l'interior del biofilm i disminuir la resistència.</p>
--	---

<h2>15 PERSPECTIVES ON INTERACTIONS BETWEEN LACTOFERRIN AND BACTERIA</h2>	
Autors i any:	Jessmi M. L. Ling and Anthony B. Schryvers; 2006
Objectiu:	Analitzar el rol de la lactoferrina front bacteris i biofilms.
Resum:	<p>La lactoferrina és una glicoproteïna restrictora de ferro que produeixen els mamífers i és considerada un component important de la resposta immunitària.</p> <p>La seva concentració varia d'una zona corporal a una altra. La llet és el component amb major concentració amb 7mg/dl. Altres com la mucosa sols presenten 2mg/dl a causa de la producció d'altres composts amb semblant activitat a la lactoferrina com és el siderocalin. Així com també presenta diferències estructurals d'una espècie animal a una altra.</p> <p>Una de les peculiaritats de la lactoferrina és el seu contingut en ferro. Tot i així, aquest ferro no pot ser usat pels bacteris ja que no tenen la capacitat d'adquirir-lo, ara bé, és cert que algunes espècies de microorganismes s'uneixen als receptors de ferro de la lactoferrina per aconseguir-ne. S'ha de dir però, que la quantitat de ferro obtinguda és molt escassa i no poden sobreviure només amb el ferro de la lactoferrina.</p> <p>La lactoferrina té capacitat de lluitar contra els bacteris i les superfícies bacterials difícils com són els biofilms. Presenta efecte bactericida i bacteriostàtic, el que permet interferir en els processos d'adhesió i</p>

	<p>colonització de superfícies per part de diferents espècies de bacteris.</p> <p>Encara però hi queden molts dubtes a resoldre com ara si la lactoferrina és formada per l'exposició dels bacteris, o si el seu efecte pot ser major a diferent concentració i major temps.</p>
--	--

16	INHIBITORY EFFECTS OF LACTOFERRIN ON BIOFILM FORMATION IN CLINICAL ISOLATES OF P. AERUGINOSA
Autors i any:	Hiroyuki Kamiya, Tomoko Ehara, Tetsuya Matsumoto; 2011
Objectiu:	Avaluar els efectes in vitro de la lactoferrina en la formació de biofilm i estudiar les condicions en què la lactoferrina maximitza els seus efectes inhibidors.
Resum:	<p>La lactoferrina és una glicoproteïna que es troba a les secrecions humanes i presenta un rol important en la defensa de l'organisme. El seu paper es centra sobretot en la lluita contra les infeccions limitant el creixement bacterià. Encara s'ha d'establir si l'efecte inhibidor de bacteris i biofilms és extensible a tot tipus de microorganismes.</p> <p>Segons l'estudi realitzat s'ha determinat que el volum de biofilm disminueix de forma proporcional a la concentració de lactoferrina. D'aquesta manera es pot establir un nivell òptim de lactoferrina on és més efectiva.</p> <p>La lactoferrina inhibeix la formació de biofilms i actua desestabilitzant els biofilms ja formats. Ara bé, el seu efecte s'obté en un curt període de temps i, només en certs casos, es pot mantenir l'efecte inhibidor durant 7 dies.</p> <p>El seu mecanisme d'actuació és limitar la concentració de ferro de l'ambient, privant així de nutrients els bacteris. Ara bé, pels resultats obtinguts es manté la hipòtesi que aquest mecanisme sol no pot aconseguir l'efecte antibiofílmic de la lactoferrina. Per aquest motiu es creu que ha d'existir un segon</p>

	mecanisme d'actuació.
17	COMPARATIVE GENOMICS OF IRON-TRANSPORTING SYSTEMS IN BACILLUS CEREUS STRAINS AND IMPACT OS IRON SOURCES ON GROWTH AND BIOFILM FORMATION
Autors i any:	Hasmil Hayrapetyan, Roland Siezen, Tjakko Abee i Masja Nierop Groot; 2016
Objectiu:	Investigar l'ús de diferent fonts de ferro per part de B. cereus en relació al seu genoma i l'efecte de les diferents fonts de ferro trobades en ambients de formació biofílmica.
Resum:	<p>El ferro és una molècula abundant en el cos humà. És indispensable pel creixement i metabolisme de la majoria de microorganismes que habiten en l'organisme humà. També interfereixen positivament en la formació de biofilm.</p> <p>Hi ha diferents molècules que s'encarreguen de facilitar el transport de ferro cap a les cèl·lules microbianes com ara les siderospores, molècules que secreten els bacteris amb funció transportadora, o transportadors tipus ABC-.</p> <p>Els bacteris usen diferents fons de ferro com clorur de ferro, citrat de ferro, hemin o hemoglobina, ara bé, en general, els és més difícil als bacteris utilitzar el ferro procedent de la ferritina, la transferrina i la lactoferrina.</p> <p>La transferrina i la lactoferrina dificultant l'ús del seu ferro per part dels microorganismes inhibeixen el creixement del biofilm. La transferrina és, per tant, bacteriostàtica en determinades concentracions. Ara bé, la lactoferrina, a mínimes concentracions pot afavorir dit creixement.</p>

18**CUTANEOUS BIOFILMS:FRIEND OR FOE?**

Autors i any:	Patricia M. Mertz; 2003
Objectiu:	Avaluar el rol potencial dels bacteris formant biofilms en la cura de ferides.
Resum:	<p>Els biofilms són estructures tridimensionals formades per diverses espècies de microorganismes, tant aerobis com anaerobis. Els biofilms són una forma d'infecció, tot i que en alguns casos actuen com a protectors evitant la colonització de patògens externs. Presenten un maneig molt difícil, entre altres són resistent als antibiòtics, pel que la seva administració és inútil.</p> <p>Existeixen diferents tipus de biofilms, alguns més estudiats que altres. El biofilm en ferides és relativament nou i encara no presenta un tractament clar. És resistent als antisèptics tòpics i als antimicrobians. Ara bé, diferents estudis demostren que la lactoferrina, una substància que es troba en les secrecions humanes, té potencial per bloquejar el desenvolupament de biofilm.</p> <p>La lactoferrina estimula la motilitat cel·lular, encoratjant a les noves cèl·lules biofílmiques emigrar lluny de la cèl·lula mare, enlloc de quedar al seu costat i formar biofilms. D'aquesta manera pot malmetre biofilms ja existents i oferir protecció a la ferida front infeccions.</p>

<p>19</p>	<p>LACTOFERRIN INHIBITS PORPHYROMONAS GINGIVALIS PROTEINASES AND HAS SUSTAINED BIOFILM INHIBITORY ACTIVITY</p>
<p>Autors i any:</p>	<p>Stuart G. Dashper, Yu Pan, Paul D. Veith, Yu-Yen Chen, Elena C. Y. Toh, Sze Wei Liu, Keith J. Cross i Eric C. Reynolds; 2012</p>
<p>Objectiu:</p>	<p>Demostrar que la lactoferrina inhibeix les proteïnasses P. Gingivalis de forma proporcional al temps, que la LF és resistent a la escissió per les proteïnasses i que la LF inhibeix la formació del biofilm.</p>
<p>Resum:</p>	<p>El P. Gingivalis és un bacteri que es troba a les dents formant el que popularment s'anomena placa dental. Concretament la placa dental és biofilm, una comunitat de microorganismes englobats dins una matriu extracel·lular i que presenta dificultats en el seu maneig.</p> <p>La lactoferrina és una glicoproteïna de la família de les transferrines que es troba a la llet, llàgrimes, saliva i sang. Presenta diverses funcions com rol en el sistema immune, antibacterial, antiviral, antifúngic, immunomoduladora, parasitària, i antiinflamatòria. El seu mecanisme d'acció és captar el ferro de l'ambient inhibint així el creixement dels microorganismes, també pot actuar directament damunt ells debilitant la seva membrana cel·lular causant la mort de l'organisme.</p> <p>La lactoferrina també disminueix la formació de biofilm P.gingivalis. Inhibeix Arg- i Lys-, específics de l'activitat proteïnassa, el que fa inactivar les proteïnasses. Així com també inhibeix l'activitat proteolítica de RgpA i Kgp, el complex d'adhesió a les proteïnasses.</p>

<p>20</p>	<p>IN VITRO SUSCEPTIBILITY OF ESTABLISHED BIOFILMS COMPOSED OF A CLINICAL WOUND ISOLATE OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA TREATED WITH LACTOFERRIN AND XYLITOL</p>
<p>Autors i any:</p>	<p>Mary Cloud B. Ammons, Loren S.Ward, Steve T. Fisher, Randall D.Wolcott, Garth A. James; 2008</p>
<p>Objectiu:</p>	<p>Examinar la potencia sinèrgica en la relació entre lactoferrina i xylitol reduint el creixement in vitro de biofilm de P.aeruginosa en ferides cròniques.</p>
<p>Resum:</p>	<p>Les ferides causen el major cost en sanitat a EUA. El seu tractament consisteix en l'administració d'antibiòtics i, quan no resulta eficaç, es procedeix a l'amputació. La seva cronicitat és causada pel creixement dels bacteris en forma de biofilm al llit de les ferides. La majoria són causats per P. Aeruginosa.</p> <p>La lactoferrina, una proteïna captadora de ferro del sistema immunològic, presenta un paper important en el maneig de les ferides cròniques amb biofilm. Penetra a l'interior de la matriu biofílmica desestabilitzant la seva estructura, fent-la més vulnerable i inhibint l'adherència de bacteris a les cèl·lules epitelials de la ferida. D'aquesta manera es disminueix el seu creixement i s'afavoreix l'eliminació dels biofilms ja formats.</p> <p>El xylitol també presenta propietats anti-biofílmiques que han demostrat una gran eficàcia erradicant el biofilm dental. Pel que fa al biofilm present a les ferides, pareix ser que el xylitol també és eficaç desestabilitzant tota l'estructura del biofilm, tot i que en menor grau que la lactoferrina.</p> <p>Aquests dos composts es poden combinar de manera que actuïn juntament. D'aquesta manera el seu efecte es potencia i la seva combinació resulta un tractament molt més eficaç per erradicar el biofilm.</p>

21	A COMPONENT OF INNATE IMMUNITY PREVENTS BACTERIAL BIOFILM DEVELOPMENT
Autors i any:	Pradeep K. Singh, Matthew R. Parsek, E. Peter Greenberg i Michael J. Welsh; 2002
Objectiu:	Determinar que el sistema immune posseeix activitat específica per protegir l'organisme contra infeccions causades per biofilm.
Resum:	<p>Les superfícies mucoses presenten resistència front als biofilms. En part es creu que és degut a la lactoferrina, una de les proteïnes més abundants en les secrecions.</p> <p>La lactoferrina, a altes concentracions, posseeix la capacitat de limitar el creixement bactericida capturant el ferro de l'ambient. A la vegada també presenta efecte bactericida malmetent les membranes bacterials, fent així més susceptible els bacteris front els antibiòtics.</p> <p>En aquest estudi s'ha demostrat que la lactoferrina també té la capacitat de bloquejar la formació de biofilms i, si s'aconsegueixen formar, són més vulnerables i presenten una superfície més sensible als efectes dels diferents fàrmacs com els antibiòtics. Això és perquè evita que les cèl·lules filles romanguin al lloc de naixement sinó que emigren, el que dificulta la formació de colònies.</p> <p>El seu efecte és dosi-depenent, a menor concentració existeix efecte però menor.</p>

<p>22</p>	<p>ENDO-E FROM ENTEROCOCCUS FAECALIS HYDROLYZES THE GLÝCANS OF THE BIOFILM INHIBITING PROTEIN LACTOFERRIN AND MEDIATES GROWTH</p>
<p>Autors i any:</p>	<p>Julia Garbe, Jonathan Sjögren, Eoin F. J. Cosgrave, Weston B. Struwe, Marta Bober, Anders I. Olin, Pauline M. Rudd, Mattias Collin; 2014</p>
<p>Objectiu:</p>	<p>Demostrar que la endoglicosidasa EndoE de E. faecalis té activitat en les glicoproteïnes humanes i que aquesta activitat ajuda a E. Faecalis a sobreviure en el cos humà.</p>
<p>Resum:</p>	<p>Les infeccions d'Enterococcus presenten difícil tractament a causa de la formació de biofilms i la seva resistència front els antibiòtics. Molts bacteris han evolucionat per poder sobreviure al cos humà escapant de l'acció del sistema immunitari.</p> <p>Una forma de sobreviure és amb els carbohidrats alliberats per les glicoproteïnes durant la seva hidròlisi, el que presenta efecte directe al sistema immune ja que, la majoria de les proteïnes involucrades en la immunitat són glicosades. Una d'aquestes proteïnes és la lactoferrina.</p> <p>Aquesta molècula presenta potencial per lluitar contra els biofilms, segons relaten estudis previs. Ara bé, a la vegada presenta glicans que poden ser hidrolitzats i utilitzats pels bacteris com a nutrients.</p> <p>La lactoferrina presenta doble funció, per una part serveix de nutrient als microorganismes amb la hidròlisi dels glicans, ara bé, no es poden hidrolitzar tots els glicans de la proteïna, pel que el substrat atorgat és limitat i insuficient per un ple creixement. Per altra banda posseeix activitat bactericida i bacteriostàtica i la capacitat de disminuir l'adhesió de bacteris a la superfície i formar biofilms.</p>

23	EFECTO DE LA LACTOFERRINA BOVINA EN LA FORMACIÓN DE BIOFILMS EN CEPAS CLÍNICAS DE E. COLI ENTEROAGREGATIVA
Autors i any:	Cecilia Coveñas, Georgette Dextre, Diana Fernandez, Susan Mosquito, Theresa Ochoa; 2014
Objectiu:	Determinar l'efecte de la lactoferrina bovina en la formació de biofilms en cepes clíniques d'Escherichia coli enteroagregativa i si aquest efecte és independent del ferro.
Resum:	<p>La gastroenteritis diarreica s'ha convertit en un problema de salut públic en països en vies de desenvolupament causada per E. Coli enteroagregativa (EAEC). Aquest bacteri causa també ITU, bacterièmia i sepsis. Presenta tres estadis de patogènesis: adherència a la mucosa, formació de biofilms i efectes citotòxics per resposta inflamatòria.</p> <p>La llet materna està considerada la millor protecció front els virus i les infeccions en nens menors de 5 anys. Un dels components més abundants de la llet és la lactoferrina que inhibeix el creixement de biofilms en forma dosi dependent i prevé la seva formació i disminueix l'adherència en les cèl·lules hep-2. La lactoferrina presenta efecte antimicrobial bactericida, augmentant la permeabilitat de la membrana externa de polisacàrids malmetent la bactèria, i bacteriostàtic, privant l'ús de ferro. A més, també presenta altres activitats antibacterianes que contribueixen en el desenvolupament i formació de biofilms, l'adhesió bacteriana, colonització i invasió intracel·lular i apoptosis de les cèl·lules infectades.</p>

<p>24</p>	<p>AN IN VITRO MODEL OF CHRONIC WOUND BIOFILMS TO TEST WOUND DRESSINGS AND ASSES ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITIES</p>
<p>Autors i any:</p>	<p>Katja E. Hill, Sladjana Malic, Ruth McKee, Tracy Rennison, Keith G. Harding, David W. Williams i David W. Thomas; 2010</p>
<p>Objectiu:</p>	<p>En aquest estudi s'ha desenvolupat un model in vitro de biofilms en ferides cròniques per establir l'eficàcia dels tractaments antimicrobians per usar en l'ambient de les ferides.</p>
<p>Resum:</p>	<p>Les ferides cròniques contenen microflora molt diversa, el que contribueix a la formació de complexes comunitats bacterianes. En alguns casos les ferides, tot i la presència de bacteris, no es consideren infectades, en altres casos, es troben infectades per biofilm. Aquest fet és important ja que juga un paper important en la cura de ferides en part per la resistència del biofilm als antibiòtics.</p> <p>Per fer front als biofilms es va desenvolupar el CDFE model (“constant depth film fermenter”), que presenta informació sobre diferents tipus de biofilm.</p> <p>S'ha demostrat que amb el mètode CDFE es pot crear biofilm a les ferides i mantenir-se 7 dies. Però no presenta alteració davant el seu maneig amb antibiòtics, davant apòsits amb plata, ni front povidona iodada. La lactoferrina tampoc demostra eficàcia, ara bé, es forma la hipòtesi de la possible eficàcia en tractament de llarga durada. El compost que sí ha mostrat una mínima eficàcia erradicant el biofilm és el iodine (PVP1). Aquest compost malmet el biofilm, ara bé, el seu efecte és limitat a la seva administració, quan el tractament és parat, el biofilm torna a formar-se.</p>

<p>25</p>	<p>ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SYNTHETIC CATIONIC PEPTIDES AND LIPOPEPTIDES DERIVED FROM HUMAN LACTOFERRICIN AGAINST PSEUDOMONAS AERUGINOSA PLANKTONIC CULTURES AND BIOFILMS</p>
<p>Autors i any:</p>	<p>Susana Sánchez-Gómez, Raquel Ferrer-Espada, Philip S. Stewart, Betsey Pitts, Karl Lohner i Guillermo Martínez de Tejada; 2015</p>
<p>Objectiu:</p>	<p>Analitzar la eficàcia de la lactoferricina contra biofilms de <i>P. aeruginosa</i> sota creixement estàtic i dinàmic.</p>
<p>Resum:</p>	<p>La <i>Pseudomona Aeruginosa</i> posseeix la capacitat de formar biofilms. Aquests biofilms són resistents a l'acció dels antibiòtics i als atacs del sistema immune.</p> <p>Com a primera línia de defensa els organismes generen pèptids antimicrobians com la lactoferricina amb activitat contra un ample espectre de microorganismes.</p> <p>La lactoferricina deriva de la lactoferrina, una proteïna amb habilitat d'inhibir la formació de biofilm. La seva digestió genera un gran nombre de pèptids amb major o menor habilitat per lluitar contra el biofilm segons la seqüència d'aminoàcids. Concretament l'LF11, una seqüència derivada del pèptid lactoferricina, s'ha demostrat tenir la major eficàcia antibiofílmica, però poca en cèl·lules planctòniques.</p> <p>El seu mecanisme d'acció es basa en penetrar la matriu de polisacàrids del biofilm, de manera que els desestabilitza i destrueix els biofilms.</p> <p>Per aconseguir la millor eficàcia antibiofílmica es proposa la combinació dels pèptids de lactoferrina i els antibiòtics. Un cop els pèptids de lactoferrina penetren a l'interior de la matriu de polisacàrids, els antibiòtics aconsegueixen la capacitat de travessar dita matriu i de lluitar contra els bacteris, el que acaba d'erradicar el biofilm.</p>

26	A STUDY OF BIOFILM-BASED WOUND MANAGEMENT IN SUBJECTS WITH CRITICAL LIMB ISCHAEMIA
Autors i any:	R. D. Wolcott, D. D. Rhoads; 2008
Objectiu:	Avaluar el temps que tarda en curar completament una ferida crònica amb isquèmia quan és manejada amb BBVC.
Resum:	<p>Existeixen diverses barreres en la cura de ferides com pot ser poca perfusió, infecció aguda o, insuficient nutrició entre altres. Una d'aquestes barreres és el biofilm, la causa principal de retràs en la cura de ferides.</p> <p>Altres tipus de biofilms, com el biofilm dental, és molt comú i fa anys que s'estudia. Un dels tractaments més eficaços contra la placa dental és el seu desbridament de forma continuada amb el raspallat de dents diari. En el cas de les ferides isquèmiques, ja que el seu ambient sec no és el millor lloc per la proliferació de biofilms, la combinació de desbridament i antibiòtics resulta eficaç per vèncer-lo. Tot i així resulten més efectius encara els composts que interfereixin en la estructura dels biofilms.</p> <p>Els biocides no selectius resulten més perjudicials per les defenses corporals i per la cura de ferides que pels bacteris. Per aquest motiu es va proposar el tractament combinat de lactoferrina i xylitol.</p> <p>L'eficàcia d'aquest tractament recau en l'eliminació de barreres que dificultin la seva cura seguint el logaritme BBWC, el desbridament de les ferides i l'administració de lactoferrina+xylitol. A més, també s'hi pot introduir algun antibiòtic ja que després de l'administració del combinat, resulta eficaç. D'aquesta manera el 65% de les ferides varen curar-se completament.</p>

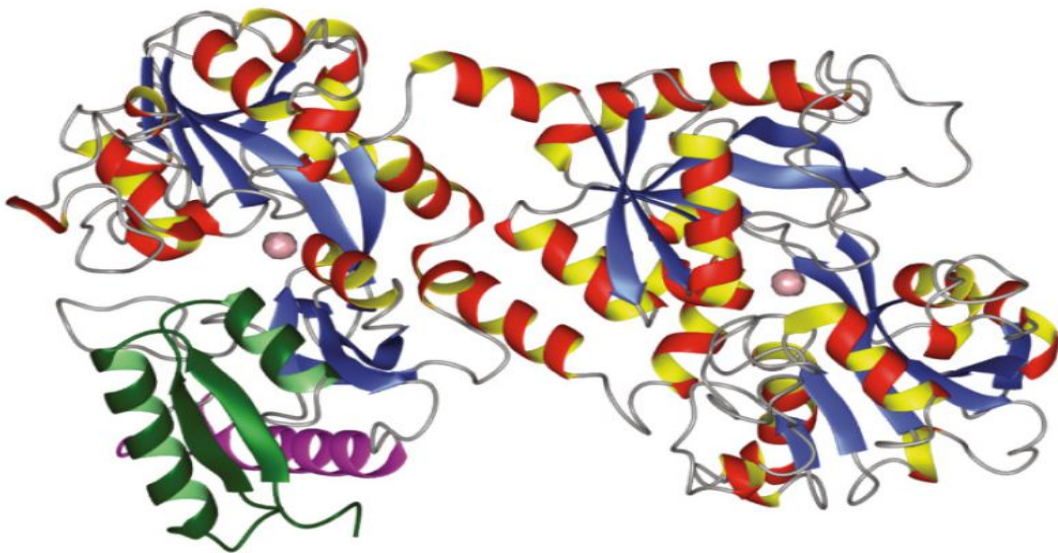
27	LACTOFERRUN PREVENTS ATTACHMENT AND BIOFILM FORMATION OF WOUND PATHOGENIC BACTERIA
Autors i any:	Stephen Davis; 2005
Objectiu:	Estudiar els efectes antimicrobians i antibiofilms de la lactoferrina humana i de la apolactoferrina humana en una ferida infectada per <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Resum:	<p>Els biofilms bacterials són colònies de cèl·lules adherides a una superfície englobades dintre una substància extrapolimèrica. Contribueixen en la infecció i el retràs en la cura de ferides.</p> <p>Per manejar aquest tipus d'infeccions s'ha proposat el compost de lactoferrina humana recombinada. La lactoferrina a concentracions subinhibitòries inhibeix la formació de biofilm i l'adherència dels bacteris a la superfície de la ferida.</p>

28	ANTI-BIOFILM EFFICACY OF A LACTOFERRIN/XYLITOL WOUND HYDROGEL USED IN COMBINATION WITH SILVER WOUND DRESSINGS
Autors i any:	Mary Cloud B Ammons, Loren S Ward, Garth A James; 2011
Objectiu:	Avaluar l'eficàcia antimicrobial de la relació lactoferrina-xylitol, així com determinar també l'eficàcia juntament amb altres antimicrobians com la plata.
Resum:	En els últims anys s'ha augmentat la incidència de les ferides cròniques amb l'augment de persones amb diabetis i l'edat. Aquest tipus de ferides queden estancades en la fase inflamatòria i molts cops el tractament definitiu és

l'amputació de l'extremitat afectada.

La causa de l'estancació en la cura de la ferida és degut al biofilm. Han anat sorgint molt components amb capacitat antimicrobiana per fer-hi front. Entre ells és important mencionar la lactoferrina que juntament amb el xylitol inhibeixen el creixement del biofilm. Un altre tractament eficaç són els apòsits hidrogels amb plata. Ara bé, també existeix la possibilitat de combinar lactoferrina, xylitol i apòsits de plata, el que resulta encara més eficaç reduint el creixement del biofilm. La reducció serà major o menor en funció de les característiques de l'apòsit i de la casa comercial.

- **Annex II:**



Estructura terciària proteínica de la lactoferrina humana.