

# Antimicrobianos Tópicos

Dr. Marcel J. Marcano-Lozada

Médico Microbiólogo

Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina "J. M. Vargas", Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Telefax: (+58) 212 5644312; E-mail:

[doctormarcano@cantv.net](mailto:doctormarcano@cantv.net), [marcelmarcano@yahoo.com](mailto:marcelmarcano@yahoo.com)

Unidad de Microbiología Médica, Centro Ortopédico Podológico, Av. Eraso, San Bernardino, Torre Mayo, PH, Consultorio 12. Caracas, Venezuela.

Teléfonos: (+58) 212 552-7548/2697/2797; 550-

1201/1023/0515 Ext 219; Fax: (+58) 212 550-2221/6167;

<http://www.podologico.com/> E-mail: [ummcop@yahoo.com](mailto:ummcop@yahoo.com)

Web:

<http://es.geocities.com/marcelmarcano/mmmipagweb.html>

<http://360.yahoo.com/marcelmarcano>

<http://marcelmarcano.spaces.msn.com/>

<http://www.myspace.com/marcelmarcano>

## A manera de Introducción

Entre los motivos de consulta más frecuentes a nivel de la práctica médica diaria se encuentran las infecciones, siendo de capital importancia aquellas que involucran piel y tejidos blandos, por lo cual el especialista en Dermatología debe no sólo conocerlas y diagnosticarlas, sino también tratarlas de la manera más adecuada y certera posible, evitando la aparición del llamado “daño colateral” (1), apareciendo aquí los antimicrobianos tópicos como elementos esenciales para combatir estas patologías y permitir un efectivo manejo ambulatorio con la consecuente disminución de otros riesgos para el paciente.

## Importancia de las Infecciones Cutáneas Superficiales

Patologías como el impétigo, celulitis, erisipela, dermatomicosis, intertrigo, úlceras, además de la impetiginización y sobreinfección de lesiones pre-existentes; la capacidad de diseminación a través del rascado, las posibles complicaciones que acarrea un diagnóstico tardío o un inadecuado manejo, y el creciente incremento en la resistencia a los antimicrobianos junto a la aparición de patógenos emergentes y la cabalgante inmunodepresión, son variables que resaltan la importancia del correcto diagnóstico y tratamiento antimicrobiano empírico.

No siempre es necesario emplear antimicrobianos sistémicos, a pesar de que la lesión parezca grave o sea extensa, y es aquí donde comienzan a tomar importancia los medicamentos de uso tópico. La prevención de infecciones es uno de los Nortes de la Medicina, y aquí muchos de los agentes que se discutirán posteriormente son de gran utilidad.

Antes de iniciar el desarrollo del tema en cuestión, es necesario hacer un muy breve recordatorio de la microbiota cutánea, su significado patológico y los factores que la regulan y modifican, para así tener una visión más amplia e integral de las sustancias y terapéuticas a las que se hará mención.

Microbiota Cutánea Habitual y su significado patológico

Conocer los microorganismos presentes en el aparato cutáneo-mucoso es básico para entender las bases de la terapéutica dermatológica, individualizándola para cada paciente y su particular idiosincrasia.

Definimos como microbiota cutánea humana habitual a todos aquellos microorganismos que residen en forma permanente (colonizan) piel sin causar patología, entendiendo como colonización la adherencia a un epitelio con multiplicación microbiana. Para fines prácticos, la microbiota puede ser residente (unida fuertemente a la superficie cutánea y estable en número) o transitoria (unión más laxa, proveniente de fuentes exógenas, variable en su número).

Iniciare recordando sobre la base de morfotipos y afinidades tintoriales definidos por la tinción básica de la Microbiología, la coloración de Gram, para luego pasar a mencionar los factores que regulan y modifican la microbiota y finalmente disertar sobre los diversos agentes con actividad antimicrobiana a nivel cutáneo.

Los cocos Gram positivos representados en gran cuantía por estafilococos y estreptococos, que son bacterias adaptadas para la supervivencia en piel y mucosas. El microorganismo prototipo como colonizante de fosas nasales y mucosas es *Staphylococcus aureus* (estafilococo coagulasa positiva), con gran capacidad de unión a epitelios donde se expone fibronectina y colágeno tipo IV; siendo esta consideración resaltante en pacientes con procesos atópicos; donde el poder patogénico de este germen se incrementa; es por ello que entre sus enfermedades más frecuentemente asociadas a nivel dermatológico tenemos abscesos y celulitis, además de la infección temprana de las heridas (quirúrgicas principalmente). Es digno mencionar aquí su papel como superantígeno y su asociación con el empeoramiento de patologías dermatológicas como urticaria y psoriasis, la cual se ha verificado al observar mejoría de las manifestaciones cutáneas al eliminar la colonización por esta bacteria (faríngea principalmente en experiencia personal del autor). Los estafilococos coagulasa negativa (SCN; por sus siglas en idioma inglés), están representados principalmente por *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Staphylococcus haemolyticus*, siendo ellos microbiota cutánea habitual, principalmente a nivel de pliegues y perineo, y aunque carecen de la enzima coagulasa y no producen toxinas, su patogenia mediada por inducción de fenómenos inflamatorios y por la formación de películas biológicas conocidas como biofilms, así como sus ventajas ecológicas adaptativas frente a las condiciones del medio ambiente y la presencia de sustancias con efecto antimicrobiano, sin dejar de lado su resistencia a diferentes antimicrobianos, los convierten en patógenos a considerar dejando de lado el concepto de “contaminantes” ó microorganismos de “baja patogenicidad”.

Otros microorganismos Gram positivos que adquieren cada vez más relevancia son las corinebacterias, residentes habituales de la piel humana con preferencia por zonas ricas en lípidos; lo cual se correlaciona con su papel como patógenos en infecciones tan frecuentes como la adenitis y abscesos axilares e inguinales. Es notable destacar la capacidad de estos microorganismos para actuar en forma conjunta con otras bacterias y producir enfermedades como la ketatolisis perforante, donde diferentes especies de corinebacterias se unen a *Kytococcus sedentarius* - antes *Micrococcus*-. *Corynebacterium amycolatum* (antes *C. minutissimum*) se implica como agente causal del eritrasma y la

especie *jeikeium* (antes *C. jk*) se asocia a bacteriemias nosocomiales de punto de partida cutáneo. Además de su lipofilia, estos corineiformes pueden ser intrínsecamente resistentes a medicamentos tan potentes como la vancomicina.

Los estreptococos clásicamente representados por *Streptococcus pyogenes* son habitantes de la piel humana con capacidad patogénica nada despreciable; el estado de portador faríngeo se relaciona con enfermedad inmunológica (respuesta antigénica cruzada por similitud epitópica con el ser humano), lo cual se asocia a exacerbación de diversas patologías dermatológicas (lepra, psoriasis, urticaria crónica, entre otras). Aparte de causar erisipela, miositis, artritis, piodermitis, celulitis, abscesos, puede mediar fenómenos no supurativos como fiebre reumática, glomerulonefritis aguda post estreptocócica; sin descuidar la peligrosa y agresiva gangrena estreptocócica que le ha valido el nombre a las cepas toxigénicas de “bacteria come carne”. Otro estreptococo facultado para habitar en mucosas y relacionado a patología humana es *S. agalactiae*; sin dejar de lado a todos aquellos integrantes de los grupos *viridans* y *salivarius*.

Dentro de los microorganismos Gram negativos encontramos a un anaerobio habitante de las profundidades de los folículos pilosos, altamente relacionado con la patología dermatológica, como es *Propionibacterium acnes*, cuyas enzimas lipasas degradan los triglicéridos del folículo y producen liberación de ácidos grasos libres, lo cual contribuye a la comedogénesis, siendo un factor necesario, más no suficiente para la aparición del acné. Además su producción de factores quimiotácticos de granulocitos y macrófagos y sustancias “*prostaglandina-like*” contribuyen a aumentar la inflamación. La especie *granulosum* produce lipasas más potentes que las de *P. acnes*, relacionándose con fases diferentes de la enfermedad, tal como puede ser el desarrollo del *acné conglobata*.

A nivel cutáneo-mucoso, el representante de los bacilos Gram negativos no fermentadores (GNNFB, por sus siglas en idioma inglés), es el conocido bacilo pociánico, *Pseudomonas aeruginosa*. Por sus bajos requerimientos nutricionales y metabólicos, predilección por ambientes húmedos y capacidad de formar biofilms, además del creciente desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. La colonización y sobreinfección de lesiones cutáneas es muy frecuente, más aún en grupos de pacientes debilitados (diabéticos, enfermos renales crónicos), llegando a

producir patologías sumamente agresivas. Punto aparte se hará al discutir las opciones terapéuticas ante los efectos del daño colateral tanto médico como asociado a la comunidad.

Un sitio de la economía cutánea que merece especial mención es el conducto auditivo externos, pues en esta pequeña área convergen en una homeostasis singular bacterias (*SCN*, *Corynebacterium sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Enterobacterias*, *Bacillus sp.*) y hongos (*Aspergillus sp.*, *Candida sp.*, *Saccharomyces sp.*); evidenciándose diferentes micronichos en un espacio físico limitado y con condiciones especiales que permiten el desarrollo de diversas patologías de acuerdo al factor ecológico que se altere, presentándose noxas clásicas como la otitis externa benigna y maligna, otitis media por contigüidad, condritis, osteomielitis, y toda la gama de lesiones cutáneas que pueden ser imaginadas.

### **Factores reguladores de la Microbiota Cutánea Habitual. Papel de los Antimicrobianos Tópicos**

**Indemnidad estructural.** Ya se ha comentado como la exposición de fibronectina favorece la adherencia de *S. aureus* y *Streptococcus sp.* (unión tiempo dependiente, irreversible). Cuando los epitelios se encuentran indemnes, no se verifica unión de *Streptococos* del grupo *viridans*, *S. aureus* y *C. albicans*.

**Recambio celular.** Cada dos semanas se recambian las células superficiales y “arrastran” consigo al descamarse a la microbiota superficial.

**Lípidos.** Microorganismos residentes productores de lípidos, que inhiben e interfieren el desarrollo de gérmenes que pueden ser patógenos (corinebacterias). *P. acnes* y *P. granulosum* degradan lípidos y contribuyen a la comedogénesis.

**Sudoración.** Efecto de arrastre hídrico que elimina microorganismos que penetran a glándulas sudoríparas.

**Sistema Inmune Local.** Inmunoglobulina A secretoria (IgAs) y células de Langerhans, constituyen la primera barrera inmunológica contra agentes patógenos, donde se produce la primera opsonización y se verifica la presentación antigénica. En la actualidad se conoce a este sistema especializado como el sistema inmune cutáneo mucoso.

**Lizosima.** Esta enzima presenta en las células defensivas (a nivel de los lisosomas), y que se encuentra en cantidad importante en las lágrimas y en otras secreciones, tiene como función causar disrupción de la pared celular actuando sobre el peptidoglicano, por lo cual actúa como un antibacteriano natural.

**Interacción microbiana.** Definida como las relaciones homeostáticas ente microorganismo que se encuentran en un espacio común, presenta dos fenómenos de importancia, la **interferencia bacteriana** (ocupación de receptores por un microorganismo, lo que evita la colonización por otro germen, esto es de utilidad en la clínica como se discutirá posteriormente); y la producción de **bacteriocinas**, sustancias que secretan las bacterias residentes y tienen efecto inhibitor sobre otros microorganismos (clásicamente descrito en el modelo de E. coli, pero de suma importancia en la inmunidad de mucosas).

**Dermcidina.** Péptido naturalmente producido en los acinos de las glándulas sudoríparas, con actividad bactericida por acción sobre pared celular. Se cree que su actividad antimicrobiana disminuye con el lavado de las manos (2).

## **Factores modificadores de la Microbiota Cutánea Habitual. Papel de los Antimicrobianos Tópicos**

**Clima.** A mayor humedad y temperatura, aumenta la reproducción y la colonización bacteriana.

**Localización corporal.** En las áreas expuestas es mayor la cantidad de microbiota transitoria. En cabeza, tronco y pliegues (mayor densidad de glándulas sebáceas) es mayor la colonización por bacterias lipofílicas.

Si relacionamos el clima frío (donde se requiere abrigo constante), con las localizaciones corporales más cubiertas, estas van a mantener una humedad y calor constantes, favoreciendo la colonización por bacilos Gram negativos y difteroides.

**Hospitalización.** El ingreso a un servicio hospitalario por un lapso mayor a 48 horas se relaciona con cambios de la microbiota faríngea (a expensas de bacilos Gram negativos principalmente) y de las áreas cutáneas expuestas, donde la posibilidad de adquirir

un microorganismo multiresistente es mayor.

**Tipo de nacimiento.** Si es a través de operación cesárea se habla de una “esterilidad cutánea”, donde el recién nacido va a comenzar a ser colonizado por los microorganismos propios del personal de salud que tenga contacto con el y del medio ambiente donde se encuentre (unidad de terapia intensiva, cuidados intermedios, retén patológico, retén sano). Aquí la colonización por vía faríngea y nasal es de capital importancia (predominio de bacilos Gram negativos y *S. aureus*). Si se trata de un producto de parto vaginal, *S. epidermidis*, *Corynebacterium* sp., bacilos entéricos Gram negativos, *Streptococcus* sp., serán los microorganismos que inicialmente colonizaran a este nuevo ser. Especial atención debe prestarse a la colonización umbilical y nasofaríngea por *S. aureus* metilino resistente (MRSA, por sus siglas en idioma inglés)

**Raza.** Las personas de piel blanca han sido reportadas más frecuentemente como portadores nasales de *S. aureus*; en contraste, en las personas de raza negra se evidencia una colonización más temprana por *P. acnes*, lo cual podría relacionarse con la severidad del acné.

**Sexo.** Los varones son víctimas de una mayor colonización por un mayor número de especies microbianas; aunque este paradigma se ha flexibilizado por ir asociado a las actividades laborales y el uso de mayores cantidades de vestimenta que favorecen la sudoración y creación de micronichos específicos para diferentes microorganismos.

**Uso de jabones y detergentes.** Inicialmente ninguno de ellos afecta en forma importante el contaje de SCN (ventaja ecológica adaptativa). Aquellas sustancias no medicadas (jabones) son efectivos para remover impurezas, pero no afectan mayormente los contajes bacterianos, por el contrario, los jabones medicados (detergentes) que actúan disolviendo los lípidos cutáneos, tienden a afectar la recuperación de *P. acnes*, y adicionalmente disminuyen el pH cutáneo (mantenimiento del manto ácido de la piel). Según algunos investigadores, el lavado de las manos con agua y un buen frotamiento es más efectivo para disminuir el contaje bacteriano que cuando se emplean soluciones jabonosas sin efecto detergente.

**Radiación ultravioleta.** Las ondas UVA no alteran por si solas a la microbiota cutánea (aunque pueden tener utilidad combinadas con

agentes sensibilizantes en la terapia fotodinámica antibacteriana). Las radiaciones UVB tienen mayor efecto fungistático que bacteriostático.

**Retinoides orales.** Tienen efecto sebosupresor al actuar inhibiendo parcialmente a *P. acnes*, aunque sus efectos secundarios de resequedad sobre mucosas se asocian a infecciones por Gram positivos e inclusive colonización selectiva de fosas nasales anteriores por *S. aureus*, además, en ocasiones hongos a nivel oral, sin embargo, no se aumenta la susceptibilidad a la infección por Gram negativos.

**Esteroides orales.** Por su actividad inmunosupresora generalizada, pueden afectar a la microbiota bacteriana habitual y disminuirla transitoriamente, pero favorecen la colonización micótica y parasitaria.

**Terapia de reemplazo hormonal estrogénica.** Los cambios hormonales favorece las infecciones micóticas a nivel de mucosas, pudiendo extenderse a pliegues.

**Antimicrobianos sistémicos de amplio espectro.** Favorecen el sobrecrecimiento bacteriano y micótico de microorganismos resistentes a tratamientos convencionales.

### **Consideraciones generales sobre los agentes Antimicrobianos Tópicos**

Para fines prácticos se definirán como antimicrobianos tópicos a aquellas sustancias que tienen efecto inhibitor o destructor sobre microorganismos que forman parte de la microbiota cutánea habitual (residente o transitoria). Se dividen en dos grandes grupos de acuerdo a su utilidad, siendo los **antisépticos** o **desinfectantes** aquellos que se emplean sobre la piel intacta y los **antimicrobianos tópicos propiamente dichos** serán aquellas sustancias que se emplean en caso de existir lesiones en la superficie cutáneo-mucosa. Los primeros pueden destruir completamente a los microorganismos, pero tienen propiedades irritantes y sensibilizantes considerables que impiden su uso en caso de existir lesiones (riesgo de toxicidad), siendo este el terreno donde los segundos ganan posición por su menor índice de toxicidad (pueden liberarse grandes concentraciones del producto en el área infectada, lo cual es una ventaja adicional sobre la terapia sistémica) y la capacidad de incidir negativamente sobre la replicación de los microorganismos, con el valor agregado de

inducir escasa producción de resistencia antimicrobiana (3,4).

**Ventajas adicionales** del antimicrobiano tópico sobre el antiséptico radican en su efecto coadyuvante en la cicatrización y curación de las lesiones con soluciones de continuidad, además de evitar en la mayoría de los casos, la colonización transitoria por microorganismos oportunistas. De todos los puntos expuestos anteriormente se concluye que el papel de los antisépticos será en la profilaxis de la infección y el de los antimicrobianos tópicos en su tratamiento (5).

## **Antisépticos (desinfectantes) de uso Tópico**

### **Clorhexidina**

El gluconato de clorhexidina es una biguanida cuya actividad antiséptica se da por la provocación de la muerte de los microorganismos al causar disrupción de la membrana citoplasmática. Su espectro de actividad incluye bacterias Gram positivas, algunas Gram negativas y virus, siendo escasa su inhibición sobre hongos (actúa mejor sobre mohos que sobre levaduras) y micobacterias (6).

Su inicio de acción es luego de aproximadamente 15 - 20 segundos de contacto con la superficie cutánea (7), con una muy prolongada persistencia de actividad (6 horas y más) (8). Su uso continuo lleva a una disminución de la colonización bacteriana de las manos (9), siendo el riesgo de absorción mínimo (10). La toxicidad por irritación de la piel puede llevar a fenómenos tipo dermatitis de contacto, urticaria y anafilaxis, pero estos son extremadamente raros (11-13). Su capacidad de inducir resistencia bacteriana es mínima (14-15).

Sus principales usos son en la profilaxis pre-quirúrgica (16,17), y en la limpieza facial previa al uso de láser resurfacing, así como también en higiene oral. Su uso en productos para limpieza de lentes de contacto ha sido dejado de lado junto al del timerosal, pues podían causar una pequeña irritación corneal y seleccionar ciertos hongos, asociándose a la producción de queratitis. En resumen, es muy superior a otros compuestos que se trataran posteriormente (18,19), pero su excelencia se lograría mediante combinación en nuevas formulaciones con otros desinfectantes de conocido efecto bactericida (20).

## **Triclosan**

Es un antiséptico catiónico (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil eter) que actúa causando disrupción en la membrana bacteriana con alteraciones en el proceso de síntesis lipídica (21). Por su actividad bactericida, se usa ampliamente en productos para la higiene doméstica (jabones, enjuagues bucales, entre otros), y para el control de brotes de MRSA (22,23), pues su espectro sobre Gram positivos lo abarca y además inhibe a ciertos Gram negativos de manera muy específica (E. coli). El desarrollo de resistencia a este agente es muy bajo, aún en condiciones de exposición prolongada a concentraciones sub-terapéuticas del mismo (24).

Como dato interesante, el triclosan se está acoplando experimentalmente a cefalosporinas (NB2001) para atacar a microorganismos productores de enzimas betalactamasas, los cuales hidrolizan al betalactámico y liberan al triclosan con su consecuente efecto bactericida sobre la célula bacteriana; esta nueva forma de administrar selectivamente la terapia antimicrobiana se conoce como “la estrategia del caballo de Troya” (25).

## **Peróxido de hidrógeno**

Es uno de los antisépticos de uso más frecuente tanto en piel intacta como en el manejo de pequeñas heridas. Sus mecanismos de acción básicos son el daño directo del ADN por la formación de radicales hidroxilo altamente reactivos (radicales superóxido) y la inactivación de enzimas de rescate tipo chaperonas (26,27).

Su espectro de acción bactericida es limitado, siendo algo superior frente a los microorganismos Gram positivos que ante los Gram negativos, además de tener uso limitado en soluciones de continuidad importantes, pues es tóxico para los queratinocitos (citotóxico de acción directa, además de ser capaz de inhibir la proliferación y migración de estas células) (28).

Este antibacteriano de acción bactericida, conocido también como ácido pseudomónico, un producto derivado del metabolismo de *Pseudomonas fluorescens*, tiene la capacidad de inhibir la síntesis proteica alterando los procesos de transferencia de aminoácidos.

No se ha descrito reacción cruzada in vitro para la generación de

resistencia en relación a otros antimicrobianos. Su espectro incluye cocos Gram positivos y algunos cocos Gram negativos.

Entre sus indicaciones principales se incluyen la profilaxis de infección en quemaduras, úlcers y heridas quirúrgicas, tratamiento de piodermitis y dermatosis secundariamente infectadas, y erradicación del estado de portador nasal de *S. aureus* (51-56).

Los efectos adversos del mupirocin son bajos, aunque se han reportado algunos de importancia en aproximadamente 1% de los pacientes (sensación de quemadura, dolor, prurito, eritema, dermatitis de contacto). La resistencia a mupirocin era muy baja, pero cada día aparecen nuevos reportes que dan cuenta del aumento de la misma, teniendo así desde resistencia de bajo nivel o intermedia en MRSA (57), hasta la de alto nivel (58), relacionada con su uso indiscriminado y la emergencia de MRSA (59).

## **Neomicina**

Desde hace muchísimos años, este derivado de los aminoglicósidos producido por *Streptomyces fradiae* ha sido empleado como antimicrobiano tópico. El sulfato de neomicina actúa inhibiendo la síntesis protéica a nivel ribosomal (60).

Su espectro bactericida cubre a las bacterias Gram negativas, a excepción de ciertos bacilos Gram negativos no fermentadores (*P.aeruginosa*); tiene moderada actividad contra cocos Gram positivos y no tiene grandes efectos frente a los anaerobios.

Sus presentaciones en base de petrolato combinadas con otros antimicrobianos aumentan su cobertura sobre microorganismos Gram positivos, y se utiliza ampliamente en el tratamiento de infecciones superficiales no complicadas, como profilaxis de infección en pequeñas heridas o en heridas post quirúrgicas, en lesiones extensas en pacientes quemados (recordar la falta de actividad versus *P. aeruginosa*) y en el manejo de dermatosis crónicas.

Se han descrito casos de hipersensibilidad en lesiones en miembros inferiores, y hasta toxicidad por absorción sistémica; en piel intacta puede presentarse dermatitis por contacto (hasta 6%), siendo mayor si el daño cutáneo está presente (hasta 30% en úlceras

venosas crónicas). La resistencia mediada por plásmidos para *Staphylococcus* sp. y enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp.) ha aparecido quizás como parte de un daño colateral frente al uso de otros antimicrobianos (61).

### **Polimixina**

Estos decapeptidos derivados de *Bacillus polymyxa*, tienen como mecanismo de acción bactericida la disrupción de la membrana celular a través de un efecto tipo detergente, que finalmente lleva a desequilibrios osmóticos con la subsecuente muerte bacteriana.

Su mayor actividad es sobre bacterias Gram negativas (enterobacterias), aunque su espectro es pobre contra Gram positivos. Su combinación con otros antimicrobianos tópicos mejora la cobertura sobre bacterias Gram positivas.

Su indicación principal es la profilaxis de infección y tratamiento de heridas superficiales, piodermas secundarios, quemaduras, sin olvidar la profilaxis pre-quirúrgica.

La toxicidad es rara (62), pero existen reacciones de hipersensibilidad cruzada con la bacitracina (por ser también derivada de una especie de *Bacillus*), aunque es raro evidenciarlas (inclusive se usan en combinaciones terapéuticas).

### **Clindamicina**

La actividad anti-anaeróbica de esta sustancia y su cobertura sobre Gram positivos y Gram negativos permite darle gran aplicación dentro del arsenal dermatológico. Su efecto adicional como anti-inflamatorio le da valor agregado, aunque mucho se discute sobre la persistencia en el tiempo de dicho mecanismo, pero es innegable su utilidad en la práctica diaria, principalmente en la terapéutica del acné (63).

La toxicidad reportada a nivel tópico es baja, en contraparte a su empleo sistémico.

### **Eritromicina**

Este macrólido ha sido muy empleado por sus efectos inmunomoduladores a nivel cutáneo, pero su formulación tópica no

es de las de mayor utilidad terapéutica, salvo en el manejo del acné, aunque puede ser de utilidad en el manejo de heridas. Su espectro incluye Gram positivos y algunos Gram negativos y rara vez presenta resistencia cruzada con otros antimicrobianos tópicos; siendo igualmente raros los efectos adversos asociados a su uso (64,65).

### **Sulfadiazina de Plata**

Esta combinación bactericida de una sulfonamida (inhibe la síntesis proteica al interferir la síntesis del ácido fólico), con plata (efectos anti-adherentes), ha sido empleada durante mucho tiempo en el manejo de infecciones cutáneas leves a moderadas, incluyendo aquellas que cursan con gran humedad del área (celulitis por *P. aeruginosa*, ectima gangrenoso, quemaduras) y las causadas por *S. aureus* principalmente. Además sus efectos favorables sobre la re-epitelización son un valor agregado.

Tiene muy baja toxicidad y capacidad de inducir hipersensibilidad y resistencia, siendo quizás la única advertencia el evitar su uso en embarazadas y neonatos, así como en pacientes con alergia conocida a las sulfas (66,67)

### **Breves consideraciones sobre nuevos Antimicrobianos**

#### **Protegrina 1**

Este péptido aislado de diferentes especies animales tiene importante actividad antimicrobiana per se, y más aún al ser combinado con otras sustancias. Su actividad parece deberse a la capacidad de inducir canales en la membrana celular, lo que lleva a la destrucción de la bacteria por shock osmótico.. Es muy estable en diversas condiciones microambientales, lo que le hace ser considerado como una nueva opción bactericida a futuro en el manejo de infecciones por MRSA y Enterococos Vancomicina Resistente e infecciones de transmisión sexual (68-70).

#### **Pexiganan**

Este es otro péptido con actividad antimicrobiana, aislado a partir de

la piel de una rana africana, y tiene actividad bactericida sobre *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium* sp., *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas* sp., *Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* sp., and *Propionibacterium* sp. y algunas enterobacterias; es por este espectro que abarca anaerobios y los principales Gram positivos y Gram negativos que ha entrado a jugar un papel como un futuro nuevo antimicrobiano (71,72).

## **Miel**

La miel es empleada desde hace muchos años como agente para mejorar la granulación de lesiones cutáneas y para evitar infecciones, basado en su contenido de fitoderivados y sustancias propias de las abejas que la producen, las cuales junto a su elevada osmolaridad le permiten actuar como bactericida y fungicida, inclusive contra microorganismos multi-resistentes a otros antimicrobianos (MRSA por ejemplo). No tiene aparentes contraindicaciones, y la única precaución es que sea bacteriológicamente pura, para evitar el posible botulismo de las heridas (73-77).

## **Terapia Fotodinámica**

Cada día se combinan tecnologías existentes para dar paso a nuevas variantes terapéuticas, como es el caso del empleo de sustancias que tiene capacidad de fotoactivarse a diferentes longitudes de ondas de luz y tener efectos antimicrobianos. Esta modalidad es de gran utilidad en Dermatología, por su capacidad de cubrir grandes áreas de la superficie corporal, y su bajo índice de efectos adversos (78,79).

## **Interferencia Bacteriana**

Conocido desde hace mucho tiempo, este fenómeno relacionado a las alteraciones microambientales y a las bacteriocinas producidas por cepas bacterianas de baja patogenicidad, que ocuparan receptores o moldearan condiciones micro-ecológicas que les sean adversas a microorganismos más patógenos. Sus principales aplicaciones son en el tratamiento de pacientes portadores crónicos

de bacterias altamente nocivas o en aquellos que presentan enfermedades que favorecen la colonización por estas. El ejemplo más clásico es el empleo de otros agentes biológicos para evitar la colonización nasofaríngea por *S. aureus* (80-82).

## Referencias

1. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy ("Daño colateral", de las cefalosporinas a las quinolonas). *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341-5.

2. Schittek B, Hipfel R, Sauer B, Bauer J, Kalbacher H, Stevanovic S, et al. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands (Dermcidina: un nuevo péptido antibiótico secretado por las glándulas sudoríparas). *Nat Immunol* 2001 Dec;2(12):1133-7.

3. Thornton Spann C, Taylor SC, Weinberg JM. Topical Antimicrobial Agents in Dermatology (Agentes antimicrobianos tópicos en Dermatología). *Clinics Dermatology* 2003;21:70-7.

4. Lio PA, Kaye ET. Topical antibacterial agents (Agentes antibacterianos tópicos). *Infect Dis Clin N Am* 2004;18:717-33.

5. Dawn Babcock M, Grekin RC. Antibiotic use in dermatologic surgery (Uso de antibióticos en cirugía dermatológica). *Dermatol Clin* 2003;21:337-48.

6. Vorherr H, Vorherr UF, Mehta P. Antimicrobial potency of Hibiclens, Betadine and Phisohex on bacteria of the vagina and perigenital skin (Potencia antimicrobiana del Hibiclens, Betadine y Phisohex en bacterias de vagina y piel perigenital). *Am Coll Surg Forum* 1980;31:438-40.

7. Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in healthcare settings (Pautas de la APIC para el lavado y antisepsia de las manos en instalaciones de salud). *Am J Infect Control* 1995;23:251-69.

8. Maki DG, Zilz MA, Alvarado CJ. Evaluation of the antibacterial efficacy of four agents for handwashing (Evaluación de la eficacia antibacteriana de cuatro agentes para lavado de manos). *Current Chemother Infect Dis* 1979;11:1089-90

9. Gongwer LE, Hubben K, Lenkiewicz RS, et al. The effects of daily

bathing of neonatal rhesus monkeys with an antimicrobial skin cleanser containing chlorhexidine gluconate (Los efectos del baño diario de monos rhesus neonatos con un antimicrobiano limpiador de la piel que contiene gluconato de clorhexidina). *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;52:255-61.

10.O'Neill J, Hosmer M, Challop R, et al. Percutaneous absorption potential of chlorhexidine in neonates (Potencial absorción percutánea de clorhexidina en neonatos). *Curr Ther Res* 1982;31:485-9.

11.Waclawski ER, McAlpine LG, Thomson NC. Occupational asthma in nurses caused by chlorhexidine and alcohol aerosols (Asma ocupacioal en enfermeras causada por aerosoles de clorhexidina y alcohol). *Br Med J* 1989;929-30.

12.Layton GT, Stanworth DR, Amos HE. The incidence of IgE and IgG antibodies to chlorhexidine (La incidencia de anticuerpos IgE e IgG para clorhexidina). *Clin Exp Allergy* 1989;19:307-14.

13.Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato K, Kitano Y, et al. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate (Síntomas anafilácticos debidos al gluconato de clorhexidina). *Arch Dermatol* 1989;125(1):50-2.

14.Newsom SWB, Rowland C. Studies in perioperative skin flora (Estudios de la flora cutánea perioperatoria). *J Hosp Infect* 1988;11(Suppl B):21-6.

15.Baillie L. Chlorhexidine resistance among bacteria isolated from urine of catheterized patients (Resistencia a clorhexidina en bacterias aisladas de orina de pacientes cateterizados). *J Hosp Infect* 1987;10:83-6.

16.Peterson AF, Rosenberg A, Alatary SD. Comparative evaluation of surgical scrub preparations (Evaluación comparativa de preparaciones para cepillado quirúrgico). *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:63-5.

17.Sebben JE. Surgical antiseptics (Antisépticos quirúrgicos). *J Am Acad Dermatol* 1983;9:759-65.

18.Kaul AF, Jewett JF. Agents and techniques for disinfection of the skin (Agentes y técnicas para la desinfección de la piel). *Surg*

Gynecol Obstet 1981;152:677-85

19.Mermel L. Choice of disinfectants in obtaining blood cultures (Elección de desinfectantes para toma de hemocultivos). *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:425-6.

20.Cho CY, Lo JS. Dressing the part (Vistiendo la parte). *Dermatol Clin* 1998;16:25-47.

21.Heath RJ, Rubin JR, Holland DR, Zhang E, Snow ME, Rock CO. Mechanism of triclosan inhibition of bacterial fatty acid synthesis (Mecanismo del triclosan de inhibición de la síntesis de ácidos grasos bacterianos). *J Biol Chem* 1999;274:11110-4.

22.Zafar AB, Butler RC, Reese DJ, Gaydos LA, Mennonna PA. Use of 0,3% triclosan (Bacti-Stat) to eradicate an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal nursery (Uso de triclosan al 0,3% (Bacti-Stat) para erradicar un brote de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en un reten neonatal). *Am J Infect Control* 1995;23:200-8

23.Brady LM, Thomson M, Palmer MA, Harkness JI. Successful control of endemic MRSA in a cardiothoracic surgical unit (Control exitoso de MRSA endémico en una unidad de cirugía cardiorácica). *Med J Australia* 1990;152:240-5.

24.Suller MTE, Russell DA. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* (Triclosan y resistencia antibiótica en *Staphylococcus aureus*). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:11-8.

25.Li Q, Lee JY, Castillo R, Hixon MS, Pujol C, Doppalapudi VR, et al. NB2001, a novel antibacterial agent with broad-spectrum activity and enhanced potency against beta-lactamase-producing strains (NB2001, un nuevo agente antibacteriano con amplio espectro de actividad y potencia ampliada contra cepas productoras de beta lactamasas). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1262-8.

26.Repine JE, Fox RB, Berger EM. Hydrogen peroxide kills *Staphylococcus aureus* by reacting with staphylococcal iron to form hydroxyl radical (Peróxido de hidrógeno elimina *Staphylococcus aureus* por reacción con el hierro estafilocócico para formar radicales hidroxilo). *J Biol Chem* 1981;256:7094-6.

27. Pericone CD, Park S, Imlay JA, Weiser JN. Factors contributing to hydrogen peroxide resistance in *Streptococcus pneumoniae* include pyruvate oxidase (SpxB) and avoidance of the toxic effects of the fenton reaction (Factores que contribuyen a la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* al peróxido de hidrógeno incluyen a la piruvato oxidasa y tolerancia a los efectos tóxicos de la reacción de Fenton). *J Bacteriol* 2003;185:6815-25.

28. O'Toole EA, Goel M, Woodley DT. Hydrogen peroxide inhibits human keratinocyte migration (Peróxido de hidrógeno inhibe la migración de los queratinocitos humanos). *Dermatol Surg* 1996;22:525-9.

29. Noronha C, Almeida A. Local burn treatments-topical antimicrobial agents (Agentes antimicrobianos tópicos para tratamiento de quemaduras locales). *Annals of Burns and Fire Disasters* 2000;8:216-9.

30. Fleischer W, Reimer K. Povidone-iodine in antiseptics: state of the art (Yodo povidono en antisepsia: estado del arte). *Dermatology* 1997;195:3-9.

31. Ward RS, Saffle JR. Topical agents in burn and wound care (Agentes tópicos en quemaduras y cuidado de heridas). *Phys Ther* 1995;75:526-38.

32. Niedner R. Cytotoxicity and sensitization of povidone-iodine and other frequently used anti-infective agents (Citotoxicidad y sensibilización de la yodo povidona y otros agentes anti infecciosos de uso frecuente). *Dermatology* 1997;195:89-92.

33. Kramer SA. Effect of povidone-iodine on wound healing: a review [abstract] (Efecto de la yodo povidona en la curación de heridas: Una revisión [resumen]). *J Vasc Nurs* 1999;17:17-23.

34. Gocke DJ, Ponticas S, Pollack W. In vitro studies of the killing of clinical isolates by povidone-iodine solutions (Estudios in vitro de la eliminación de aislados clínicos por soluciones de yodo povidona). *J Hosp Infect* 1985;6(Suppl A):59-66.

35. Hsu S, Quan LT. Topical antibacterial agents (Agentes antibacterianos tópicos). In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.

472-96.).

36.Harkaway KS, McGinley KJ, Foglia AN, Lee WL, Fried F, Shalita AR, et al. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy (Patrones de resistencia antimicrobiana en estafilococos coagulasa negativa después del tratamiento tópico con eritromicina, peróxido de benzoilo y terapia combinada). *Br J Dermatol* 1992;126:586-90.

37.Nagai K, Murata T, Ohta S, Zenda H, Ohnishi M, Hayashi T. Two different mechanisms are involved in the extremely high-level benzalkonium chloride resistance of a *Pseudomonas fluorescens* strain (Dos mecanismos diferentes se implican en la resistencia de muy alto nivel de *Pseudomonas fluorescens* al coruro de benzalconio). *Microbiol Immunol* 2003;47:709-15.

38.Halling H. Suspected link between exposure to hexachlorophene and malformed infants [abstract] (Sospecha de una conexión entre la exposición al hexaclorofeno y malformaciones en infantes [resumen]). *Ann N Y Acad Sci* 1979;320:426-35.

39.MMWR Recommendations and Reports (Recomendaciones y reportes). October 25,2002 / 51(RR16);45.

40.Hammond B, Ali Y, Fendler E, Dolan M, Donovan S. Effect of hand sanitizer use on elementary school absenteeism (Efecto del uso de un limpiador de manos sobre el ausntismo en una escuela primaria). *Am J Infect Control* 2000;28:340-6.

41.Boyce JM. Using alcohol for hand antisepsis: dispelling old myths (Usando el alcohol para la antisepsia de las manos: deletreando viejos mitos). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:438-41.

42.Paulson DS, Fendler EJ, Dolan MJ, Williams RA. A close look at alcohol gel as an antimicrobial sanitizing agent (Una mirada cercana a los geles de alcohol como agentes limpiadores antimicrobianos). *Am J Infect Control* 1999;27:332-8.

43.Girou E, Loyeau S, Legrand P, Oppein F, Brun-Buisson C. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard hand washing with antiseptic soap: randomised clinical trial (Eficacia del frotamiento de manos con solución de base alcohólica contra

lavado de manos con jabón antiséptico; estudio clínico aleatorio). BMJ 2002;325:362.

44.White C, Kolble R, Carlson R, Lipson N, Dolan M, Ali Y, et al. The effect of hand hygiene on illness rate among students in university residence halls (El efecto de la higiene de las manos sobre la tasa de enfermedades en las salas de una residencia universitaria). Am J Infect Control 2003;31:364-70.

45.Hilburn J, Hammond BS, Fendler EJ, Groziak PA. Use of alcohol hand sanitizer as a infection control strategy in an acute care facility (Uso de un limpiador con alcohol como una estrategia de control de infecciones en un centro de cuidados). Am J Infect Control 2003;31:109-16.

46.Larson EL, Butz AM, Gullette DL, Laughon BA. Alcohol for surgical scrubbing? (¿Alcohol para el cepillado quirúrgico?). Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11:139-43.

47.Gruendemann BJ, Bjerke NB. Is it time for brushless scrubbing with an alcohol-based agent? (¿Es el momento para el cepillado con agentes de base alcohólica?). AORN J 2001;74:859-73.

48.Comaish JS, Cunliffe WJ. Absorption of drugs from various ulcers: a cause of anaphylaxis (Absorción de drogas desde úlceras: una causa de anafilaxis). Br J Clin Pract 1967;21:97-8.

49.Saryan JA, Dammin TC, Bouras AE. Anaphylaxis to topical bacitracin zinc ointment (Anafilaxis a ungüento tópico de bacitracina y zinc). Am J Emerg Med 1998;16:512-3.

50.Vale MA, Connolly A, Epstein AM, Vale MR. Bacitracin-induced anaphylaxis (Anafilaxis inducida por bacitracina). Arch Dermatol 1978;114(5):800.

51.Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections (Mupirocin intranasal para prevenir infecciones postoperatorias por Staphylococcus aureus). N Engl J Med 2002;346(24):1871-7.

52.Gisby J, Bryant J. Efficacy of new cream formulation of mupirocin: comparison with oral and topical agents in experimental skin infections (Eficacia de una nueva formulación en crema de

mupirocina comparada con agentes orales y tópicos en infección cutánea experimental). *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:255-60.

53.Hanifin JM, Tofte SJ. Update on therapy of atopic dermatitis (Actualización en terapia de dermatitis atópica). *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S123-5.

54.Scully BE, Briones F, Gu JW, Neu HC. Mupirocin treatment of nasal staphylococcal colonization (Tratamiento con mupirocina de la colonización estafilocócica nasal). *Arch Intern Med* 1992;152:353-6.

55.Raz R, Miron D, Colodner R, Staler Z, Samara Z, Keness Y. A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection (Estudio de 1 año de mupirocina nasal en la prevención de colonización nasal estafilocócica e infecciones de piel). *Arch Intern Med* 1996;156:1109-12.

56.Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Randomized, placebo-controlled, doubleblind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Estudio aleatorio, controlado con placebo, doble ciego para evaluar la eficacia de mupirocina en la erradicación de portadores de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente) *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(6):1412-6.

57.Aucken HM, Ganner M, Murchan S, Cookson BD, Johnson AP. A new UK strain of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA-17) resistant to multiple antibiotics (Una nueva cepa epidémica de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (EMRSA-17) con resistencia a múltiples antibióticos). *J. Antimicrob. Chemother* 2002;50(2):171-5.

58.Deshpande LM, Fix AM, Pfaller MA, Jones RN. Emerging elevated mupirocin resistance rates among staphylococcal isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000): correlations of results from disk diffusion, Etest and reference dilution methods (Emergencia de altas tasas de resistencia a mupirocina entre aislamientos estafilocócicos en el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY (2000): correlaciones de los resultados de difusión en disco, Etest y métodos de referencia de

dilución). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42(4):283-90.

59. Watanabe H, Masaki H, Asoh N, Watanabe K, Oishi K, Kobayashi S. Low concentrations of mupirocin in the pharynx following intranasal application may contribute to mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Bajas concentraciones de mupirocina en faringe siguiendo a la aplicación intranasal contribuyen a la resistencia a mupirocina en *Staphylococcus aureus* metilino resistente). *J Clin Microbiol* 2001 Oct;39(10):3775-7.

60. Physicians Desk Reference, 55th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company Inc., 2001.

61. Kaye ET. Topical antibacterial agents (Agentes antibacterianos tópicos). *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:321-39.

62. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies (Toxicidad de las polimixinas: una revisión sistemática de la evidencia desde los viejos hasta los recientes estudios). *Crit Care* 2006;10:R27. Disponible en: <http://ccforum.com/content/10/1/R27>.

63. McKenzie MW, Beck DC, Popovich NG. Topical clindamycin formulations for the treatment of acne vulgaris. An evaluation (Formulaciones de clindamicina tópica para el tratamiento del acné vulgaris). *Arch Dermatol*. 1981 Oct;117(10):630-4.

64. Bernstein SC, Roenigk RK. Surgical pearl: erythromycin ointment for topical antibiotic wound care (Perla quirúrgica: ungüento de eritromicina para el cuidado antimicrobiano tópico de heridas). *J Am Acad Dermatol* 1995;32:659-60.

65. Ozolins M, Eady EA, Avery A, Cunliffe WJ, O'Neill C, Simpson NB, et al. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne (Estudio aleatorio controlado comparando múltiples tratamientos para proveer una selección costo/efectiva de terapia antimicrobiana en acné). *Health Technol Assess*. 2005 Jan;9(1):iii-212.).

66. Monafo WW, West MA. Current treatment recommendations for topical burn therapy (Recomendaciones actuales de tratamiento

para terappia t3pica de quemaduras). *Drugs* 1990;40:364-73.

67.Ward RS, Saffle JR. Topical agents in burn and wound care (Agentes t3picos en quemaduras y cuidado de heridas). *Phys Ther* 1995;75:526-38.

68.Kamysz W, Turecka K. Antimicrobial preservative effectiveness of natural peptide antibiotics (Eficacia de preservativos antimicrobianos de p3ptidos antibi3ticos naturales). *Acta Pol Pharm* 2005;62(5):341-4.

69.Steinstraesser L, Klein RD, Aminlari A, Fan MH, Khilanani V, Remick DG, et al. Protegrin-1 enhances bacterial killing in thermally injured skin (Protegrina-1 aumenta la muerte bacterina en piel da1ada por calor). *Crit Care Med* 2001;29(7):1431-7.

70.Fortney K, Totten PA, Lehrer RI, Spinola SM. Haemophilus ducreyi is susceptible to protegrin (Haemophilus ducreyi es susceptible a protegrina-1). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(10):2690-3.

71.Ge Y, MacDonald DL, Holroyd KJ, Thornsberry C, Wexler H, Zasloff M. In vitro antibacterial properties of pexiganan, an analog of magainin (Propiedades antibacterianas in vitro del pexiganan, un analogo de magainina). *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(4):782-8.

72.Ge Y, MacDonald D, Henry MM, Hait HI, Nelson KA, Lipsky BA, et al. In vitro susceptibility to pexiganan of bacteria isolated from infected diabetic foot ulcers (Susceptibilidad in vitro a pexiganan de bacterias aisladas de 3lceras de pie diab3tico infectado). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:45-53.

73.Cooper RA Molan PC, Harding KG. The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds (La sensibilidad a la miel de cocos Gram positivos de significancia cl3nica aislados de heridas). *J Applied Microbiol* 2002;93:857-63.

74.Al-Waili NS, Akmal M, Al-Waili FS, Saloom KY, Ali A. The antimicrobial potential of honey from United Arab Emirates on some microbial isolates (El potencial antimicrobiano de la miel de los Emiratos Arabes Unidos en ciertos aislados microbianos). *Med Sci Monit* 2005;11(12):BR433-8.

75. Postoienko VO, Senchuhova NA, Postoienko OM, Patyka VP. [Antimicrobial properties of bee preparations in ointment form] (Propiedades antimicrobianas de preparaciones de mie en forma de ungüento). Mikrobiol Z 2004;66(6):53-7.

76. Gethin G, Cowman S. Case series of use of Manuka honey in leg ulceration (Serie de casos sobre el uso de la miel Manuka en úlceras en miembros inferiores). Int Wound J 2005;2(1):10-5.

77. Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U, Fleischhack G. Wound care with antibacterial honey (Medihoney) in pediatric hematology-oncology (Cuidado de heridas con miel antibacteriana (Medihoney) en pediatría hemato-oncológica). Support Care Cancer 2006;14(1):91-7.

78. Maisch T, Szeimies RM, Lehn N, Abels C. [Antibacterial photodynamic therapy. A new treatment for superficial bacterial infections?] (Terapia fotodinámica antibacteriana. ¿Un nuevo tratamiento para infecciones bacterianas superficiales?). Hautarzt 2005;56(11):1048-55.

79. Maisch T, Szeimies RM, Jori G, Abels C. Antibacterial photodynamic therapy in dermatology (Terapia fotodinámica antibacteriana en dermatología). Photochem Photobiol Sci 2004;3(10):907-17.

80. Boris M, Sellers TF jr, Eichenwald HF, Ribble JC, Shinefield HR. Bacterial interference; protection of adults against nasal Staphylococcus aureus infection after colonization with a heterologous S. aureus strain (Interferencia bacteriana; protección en adultos contra infección nasal por Staphylococcus aureus luego de la colonización con un cepa heterologa de S. aureus). Am J Dis Child 1964;108:252-61.

81. Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, et al. Inhibition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization of oral cavities in newborns by viridans group streptococci (Inhibición de la colonización por Staphylococcus aureus de cavidad oral de neonatos por estreptococos del grupo viridans). Clin Infect Dis 2001;32(10):1399-407.)

82. Uehara Y, Nakama H, Agematsu K, Uchida M, Kawakami Y,

Abdul Fattah AS, et al. Bacterial interference among nasal inhabitants: eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal cavities by artificial implantation of *Corynebacterium* sp  
(Interferencia bacteriana entre habitantes nasales: erradicación de *Staphylococcus aureus* de cavidades nasales por implantación artificial de *Corynebacterium* sp.). *J Hosp Infect* 2000;44(2):127-33.