

JUAN FRANCISCO JIMÉNEZ GARCÍA: Enfermero de Práctica Avanzada en Heridas Crónicas Complejas. Distrito Sanitario Poniente de Almería.

MARÍA DEL MAR ABAD GARCÍA: Farmacéutica. II. SS. de la Junta de Andalucía. Distrito Sanitario de Almería.

LEONOR ORTIZ VILLEGAS: Enfermera. UGC Aguadulce Sur. Distrito Sanitario Poniente de Almería.

JOSÉ MARÍA ZARCO MARÍN: Enfermero. UGC Aguadulce Sur. Distrito Sanitario Poniente de Almería.

RAFAELA EXPÓSITO TORRES: Enfermera. UGC Ejido Sur. Distrito Sanitario Poniente de Almería.

FRANCISCO PEDRO GARCÍA FERNÁNDEZ: Enfermero. Doctor por la Universidad de Jaén. Profesor del Departamento de Enfermería. Vicedecano de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén.

Cicatrización de úlceras venosas complejas mediante el control del estrés oxidativo

Resumen

El exceso de radicales libres en el entorno de una herida contribuye de forma significativa al estancamiento de la misma en la fase inflamatoria, favoreciendo la aparición de una herida de difícil cicatrización. Se genera una situación de estrés oxidativo, puesto que las enfermedades de base que suelen presentar los pacientes con heridas crónicas dificultan en gran medida el retorno a una situación de balance oxidativo. Esto incide directamente sobre la capacidad de respuesta del tejido, ya que se afectan directamente estructuras celulares y la matriz extracelular del entorno. En este trabajo se ha aplicado un tratamiento antioxidante para el control del exceso de radicales libres en el entorno de la herida, con el fin de conseguir la activación en el caso de úlceras crónicas de etiología vascular venosa. Para ello, se ha aplicado un apósito antioxidante con componentes de origen natural, una matriz absorbente de algarrobo y una solución antioxidante con cúrcuma y acetilcisteína, indicado para la fase inflamatoria de las heridas y la adecuada terapia compresiva. Para la evaluación de la evolución de las úlceras se utilizó la escala RESVECH 2.0. Transcurridas 2-3 sema-

nas, el apósito antioxidante consiguió la activación de la herida, lo que se reflejó en el mantenimiento del lecho de la úlceras libre de tejido devitalizado, la inducción de la formación de tejido de granulación y la activación de los bordes perilesionales. A partir de ese momento, se aplicaron apósitos de cura húmeda convencionales, llegando hasta la cicatrización total de las heridas en las semanas 5-6 desde el inicio del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: APÓSITO ANTIOXIDANTE; ESTRÉS OXIDATIVO; RADICALES LIBRES; HERIDA CRÓNICA; ÚLCERAS VENOSAS.

HEALING OF COMPLEX VENOUS ULCERS THROUGH OXIDATIVE STRESS MANAGEMENT: CASE SERIES

Summary

The excess of free radicals in the wound environment significantly contributes to the arrest of the wound in the inflammatory phase, favoring the appearance of a hard-to-heal wound. An oxidative stress condition is generated, as the comorbidities that patients with chronic wounds frequently present hinder the return to an oxidative balance. This fact affects the ability of the tissue to respond to an injury, since cellular

structures and extracellular matrix of the environment are affected. In this work, an antioxidant treatment has been applied, to control the excess of free radicals in the wound environment, in order to achieve the activation of chronic ulcers from venous vascular etiology. This antioxidant dressing has two components from natural origin, an absorbent matrix from carob tree and an antioxidant solution containing curcumin and acetylcysteine, and is indicated for the inflammatory phase of the healing process of wounds. The appropriate compressive therapy was also applied. RESVECH 2.0 scale was used as wound evolution assessment. The results showed that after 2-3 weeks of treatment, the antioxidant dressing achieved the activation of the wound, which was reflected in the maintenance of a wound bed free from devitalized tissue, the induction of the formation of granulation tissue and the activation of the perilesional edges. After that, conventional moist wound healing dressings were applied, reaching wound closure after 5-6 weeks from the beginning of the treatment.

KEY WORDS: ANTIOXIDANT DRESSING, OXIDATIVE STRESS, FREE RADICALS, HARD-TO-HEAL WOUNDS, VENOUS ULCERS.

Introducción

El estrés oxidativo presente en un tejido dañado es debido a un exceso de los niveles de radicales libres y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, que no son gestionados de forma adecuada durante el proceso de reparación tisular¹⁻³. Estos radicales son producidos por las mismas células inflamatorias que acuden a la zona dañada, como primera línea de defensa antibacteriana y como moléculas de señalización para la regulación y activación de la cicatrización^{4,5}. Una vez ejercida su función, la concentración de los radicales debe disminuir hasta llegar a unos niveles basales^{6,7}. Pero, en ocasiones, factores como unos malos hábitos o procesos del paciente (diabetes, isquemia, enfermedad venosa) disminuyen las defensas fisiológicas antioxidantes y los niveles de estas moléculas se mantienen elevados⁸⁻¹¹ más tiempo del necesario.

Como respuesta a un exceso de radicales libres se produce un reclutamiento de neutrófilos, una activación de la secreción de citocinas proinflamatorias que mantienen a la herida en una situación inflamatoria persistente¹²⁻¹⁴, una alteración de la respuesta celular y el proceso de cicatrización se ralentiza, apareciendo una herida de difícil cicatrización¹⁵⁻¹⁸. En la tabla 1 se presentan los efectos de este estrés oxidativo en la herida.

El objetivo principal de este trabajo es presentar el efecto de un apósito antioxidante con componentes naturales sobre cinco casos de heridas venosas complejas, con el fin de eliminar el exceso de radicales libres del ambiente de la herida, conseguir su activación y la superación de la fase inflamatoria, mediante el control del estrés oxidativo y sus efectos nocivos. Asimismo, como objetivo secundario se ha realizado una estimación del coste-beneficio que supone el empleo de este apósito, indicado para la fase inflamatoria de heridas complejas de diversa etiología.

Material y método

Diseño

Se trata de un estudio de serie de casos de personas derivadas al enfermero de práctica avanzada de heridas crónicas complejas (EPA-HCC) del Distrito Sanitario Poniente de Almería (Servicio Andaluz de Salud) dada la complejidad de las heridas, donde fueron examinados y pautado el tratamiento con el apósito antioxidante a lo largo del primer semestre del 2018.

Descripción de los casos

Las personas incluidas en el estudio presentaban heridas de etiología venosa con una antigüedad superior a los tres meses de evolución y con signos clínicos locales de infección, con exudado moderado, presencia de tejido desvitalizado en el lecho (fibrina y esfacelos) y evolución tórpida (tabla 2).

EFFECTOS DEL MANTENIMIENTO DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA HERIDA

1

Persistencia del ambiente inflamatorio¹³

Daño directo de los radicales libres sobre las membranas celulares, proteínas y ADN^{1,2}

Disminución de la actividad mitocondrial, déficit de energía en la célula²⁰

Inducción de la senescencia de los fibroblastos²¹

Inhibición de la capacidad de migración de los queratinocitos²²

Inducción de la síntesis de metaloproteinasas²³

Disminución de la actividad de los antioxidantes endógenos¹

Fuente: elaboración propia.

Descripción del apósito

El apósito antioxidante consta de una matriz absorbente vegetal de algarrobo que se humedece con una solución que contiene cúrcuma y n-acetilcisteína, aportando un ambiente húmedo y un alto poder antioxidante proporcionado por todos sus componentes. La matriz puede ser recortada para adaptarla al lecho de la herida.

Descripción de la técnica de manejo de las lesiones

En todos los casos se realizó un desbridamiento cortante, seguido de la aplicación del apósito antioxidante como primario y espuma de poliuretano como secundario, para ayudar a mantener el primero en el sitio y ayudar en la gestión del exudado.

La matriz se recortaba para adaptarla a la forma del lecho, protegiéndose la piel perilesional con una película barrera para evitar maceraciones debidas al exudado, la cual se mantuvo en la herida una media de 3-4 días. Una vez que la EPA-HCC consideraba que se había reactivado el proceso de cicatrización normal de las heridas, es decir, los lechos no presentaban tejidos desvitalizados, los bordes se encontraban activos y se iniciaba la fase proliferativa, las úlceras se trataron con productos convencionales de cura en ambiente húmedo en función de su estado. La evolución de las úlceras se evaluaron mediante la escala RESVECH 2.0¹⁹ en cada cambio de apósito. Esta escala cuenta con 6 ítems relacionados con la dimensión de la herida, la profundidad de los tejidos afectados, el estado de los bordes de la herida, el tipo de tejido en el lecho, el nivel y tipo de exudado y los signos de infección-inflamación. La aplicación de la escala nos permitió obtener datos cuantitativos de la evolución de la herida.

Estimación del coste-beneficio

Se realizó estimando el coste que supone el tratamiento de las heri-

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON HERIDAS TÓRPIDAS DE ETIOLOGÍA VENOSA Y DEL TRATAMIENTO REALIZADO **2**

	CASO CLÍNICO 1	CASO CLÍNICO 2	CASO CLÍNICO 3	CASO CLÍNICO 4	CASO CLÍNICO 5
Edad	40	80	41	70	65
Etiología herida	Úlcera vascular venosa posttrombótica	Úlcera vascular venosa posttrombótica	Úlcera vascular venosa varicosa	Úlcera vascular venosa posttrombótica	Úlcera vascular venosa posttrombótica
Antigüedad	4 MESES	2 AÑOS	6 MESES	2 AÑOS	12 MESES
Patologías de base	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Crohn • Hipotiroidismo • Obesidad • Insuficiencia venosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Beta talasemia minor • HTA • Síndrome de Gilbert • Microcitososis • Diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Pancreatitis crónica • Hepatopatía, • Hiperlipemia mixta • Hipertensión portal • Insuficiencia venosa • Esófago de Barret 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia venosa • Ictus de repetición 	<ul style="list-style-type: none"> • HTA • Aneurisma arteria poplítea izquierda • Gonartrosis • Dislipemia • Obesidad mórbida, • Insuficiencia venosa • Artrosis • Hiperuricemia
Apósito primario	Apósito antioxidante				
Apósito secundario	Espuma de poliuretano				
Frecuencia cambios	C/72 h	C/72 h	C/72 h	C/72 h	C/72 h
Terapia compresiva	Vendaje multicapa (Jobst Comprí 2)				Sistema de compresión inelástico (Circaid)
Terapia compresiva tras cicatrización	Medias (Ulcer Care)				Sistema de compresión inelástico (Circaid)

Fuente: elaboración propia.

das y comparando los gastos previos y posteriores al tratamiento con el apósito antioxidante. La estimación del coste por tratamiento incluyó los gastos asociados al material fungible, los apósitos empleados, antibióticos y los costes-hora de los profesionales que atendieron la herida (enfermera, médicos de Atención Primaria y especialista).

Resultados

Se incluyeron cinco personas con úlceras de etiología vascular venosa de difícil cicatrización. En la tabla 2 se presentan las características de los pacientes y las lesiones.

Como podemos observar, la edad media de los pacientes fue de 59.2 ± 17.9 años, presentaban enfermedades de base que dificultaban el proceso de cicatrización de las lesiones cuya antigüedad oscilaba entre 4 y 24 meses. En todas las heridas, se trataron según el protocolo descrito en la metodología, realizándose el cambio del apósito cada 72 horas en todos los casos. Todas las personas se trataron con terapia compresiva (vendaje multicapa o sistema de compresión inelástico), que se mantuvo tras la cicatrización.

En la figura 1 se presenta las imágenes de la evolución de las heridas a lo largo del tratamiento con el apósito antioxidante, la espuma de poliuretano y la terapia compresiva.

Como se puede observar en esta figura, el protocolo de manejo de las mismas consiguió la eliminación permanente de los tejidos desvitalizados del lecho, puesto que no se volvió a depositar tejido esfaceloide y fibrinoso después del desbridamiento inicial, evitando su interacción en la evolución de la herida. La aplicación del apósito antioxidante, junto con una

adecuada gestión del exudado y la apropiada terapia compresiva, indujo la formación de nuevo tejido de granulación y la activación de los bordes perilesionales, que empezaron a avanzar (fig. 1).

El cierre total de las heridas se consiguió entre las semanas 5-6 de tratamiento con una disminución del índice RESVECH de 53.4 ± 8 % en las primeras 2-3 semanas de tratamiento (fig. 2).

Por otro lado, la estimación del coste-beneficio calculado en los 5 casos presentados indicó que el tratamiento con el apósito antioxidante produjo un ahorro en un rango comprendido entre 152.52 y 2499.20 euros, con una media de 1652,31 ± 1235.92 euros (fig. 3).

Discusión

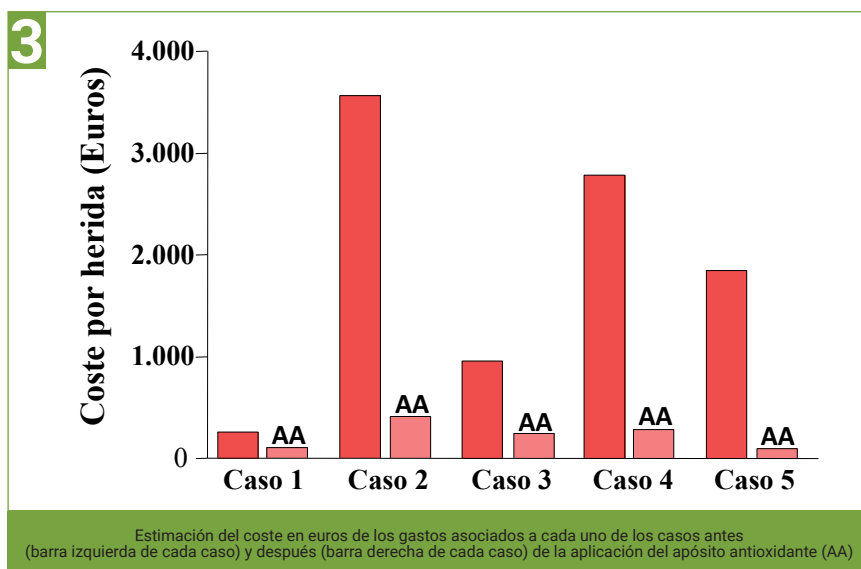
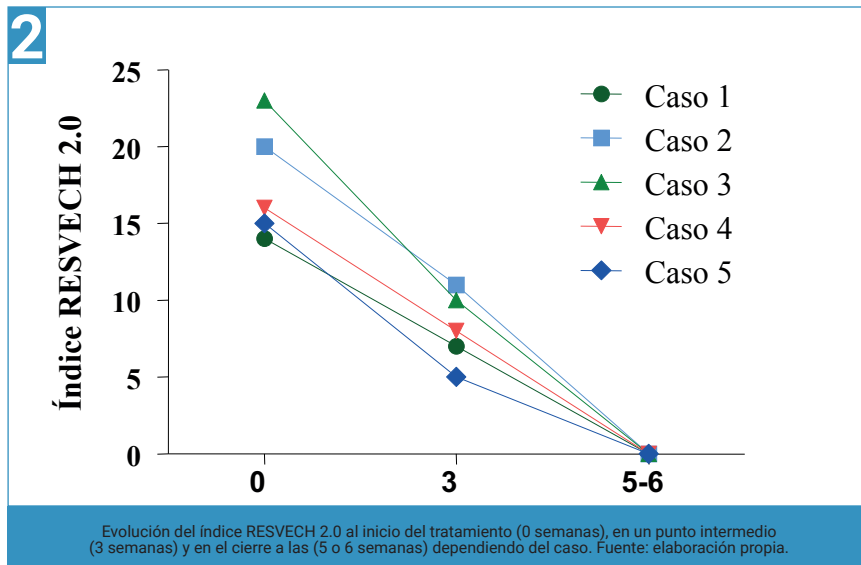
El control del estrés oxidativo en la herida se ha posicionado en los últimos años como un aspecto relevante que considerar, para conseguir la



activación de heridas de difícil cicatrización¹⁶. Los pacientes con lesiones complejas se encuentran frecuentemente expuestos a una situación de estrés oxidativo, debido por una parte a sus patologías de base (diabetes mellitus, insuficiencia venosa o arterial, hipertensión, etc.) que son una fuente continua de radicales libres⁸⁻¹¹, y por otra a la disminución de sus defensas antioxidantes fisiológicas (antioxidación enzimática y no enzimática)¹. Esta situación impide que se retorne de forma eficaz a una situación de balance u homeostasis oxidativo³. El exceso de radicales libres tiene diferentes efectos sobre las células encargadas de llevar a cabo el proceso de cicatrización de forma adecuada, como son daños directos sobre las diferentes estructuras celulares (membranas, ADN, proteínas)^{1,2}, y sobre la

matriz extracelular (colágeno, ácido hialurónico)²³, que afectan a la capacidad de respuesta del tejido.

En este trabajo, una serie de heridas de etiología vascular venosa de difícil curación han sido tratadas con un apósito antioxidante²⁴, con el objetivo de controlar dicho exceso de radicales libres, activar la herida y contribuir a superar la fase inflamatoria. El apósito antioxidante



está formado por una matriz vegetal de galactomanano, que se obtiene a partir de la harina de las semillas del árbol del algarrobo y una solución de hidratación que contiene cúrcuma y n-acetilcisteína (NAC)²⁵. Por un lado, el galactomanano que forma la harina de algarrobo es ampliamente utilizado en la industria alimentaria como espesante²⁶ y en la medicina tradicional para disminuir el dolor y la inflamación en desórdenes gastrointestinales y permite la obtención de una matriz absorbente con una alta capacidad antioxidante. La cúrcuma ha sido utilizada desde hace más de 2000 años como antioxidante, antiinflamatorio natural y para mejorar la cicatrización de las heridas²⁸⁻³⁰. Por último, la NAC actúa de forma sinérgica con los otros dos componentes para obtener una gran potencia antioxidante y además su actividad está relacionada con el control de *biofilms* tanto bacterianos como fúngicos³¹⁻³⁵.

Para el tratamiento de los casos que se presentan, el EPA-HCC en Distrito Sanitario Poniente de Almería, ha utilizado de forma compartida con sus compañeros el apósito antioxidante en pacientes con úlceras de larga evolución o tórpidas, y en los que con antelación se habían utiliza-

do varios o múltiples tratamientos, habiendo presentado una mala evolución, retraso en la cicatrización o resistencia a los tratamientos convencionales, resultando en todos los casos tratamientos inefectivos. Los pacientes eran curados por sus enfermeras de referencia y supervisados con seguimiento y evaluación por EPA-HCC, donde se hacía el registro tanto en la herramienta de heridas como en la historia de cada uno de los pacientes, por lo que su continuidad asistencial era permanente y actualizada. Las heridas estaban estancadas, con presencia de fibrina, esfacelos, *biofilm* y tejido desvitalizado, retirando o ayudando a eliminar dichos tejidos. El tratamiento antioxidante no se mantuvo hasta su total cicatrización, sino que ya en la fase proliferativa se optó por productos bioactivos o convencionales de cura en ambiente húmedo. Finalmente se consiguió la cicatrización total gracias al mantenimiento de un ambiente adecuado en la herida mediante el control del estrés oxidativo, una gestión apropiada del exudado y la aplicación de la terapia compresiva indicada para cada paciente.

A pesar de presentar el efecto del apósito antioxidante solo en cinco casos el resultado obtenido es muy homogéneo en cuanto a la capacidad de un mantenimiento adecuado del lecho, la inducción del tejido de granulación y activación de los bordes, conseguido en todos los casos. Sin embargo, este trabajo tiene limitaciones en cuanto a la dispersión en la edad de los pacientes y la diferente antigüedad de las heridas. Además, es necesario profundizar en el efecto que puede tener el apósito antioxidante sobre el *biofilm*, que, aunque clínicamente se observa que en estas úlceras al menos no ha interactuado en su evolución, se requieren ensayos específicos para definir si existe un mecanismo de acción que lo elimine y evite que se deposite de nuevo.

Conclusiones

- El control del estrés oxidativo en las heridas es un aspecto relevante para conseguir superar la fase inflamatoria, especialmente en heridas complejas en pacientes con importantes enfermedades de base que afectan al proceso de cicatrización.
- La aplicación de un apósito antioxidante permite el control de exceso de radicales libres en la herida, lo que podemos pensar que indujo una activación en las úlceras de etiología vascular venosa de difícil cicatrización.
- En los cinco casos expuestos, se consiguió el mantenimiento adecuado del lecho de la herida, la inducción de nuevo tejido de granulación y la activación de los bordes perilesionales,

obteniéndose una disminución significativa del índice RESVECH 2.0 en las primeras semanas de tratamiento. Además, junto con la necesaria y adecuada terapia compresiva se logró llegar hasta el cierre de las heridas.

BIBLIOGRAFÍA

- Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;884:19-40.
- Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;1-44. DOI: 10.1155/2016/1245049.
- Armstrong D, Stratton RD. *Oxidative Stress and Antioxidant Protection: The Science of Free Radical Biology and Disease*. John Wiley & Sons; 2016. 610 p.
- Jaganjac M, Cipak A, Schaur RJ, Zarkovic N. Pathophysiology of neutrophil-mediated extracellular redox reactions. *Front Biosci Landmark Ed*. 2016;21:839-55.
- El Benna J, Hurtado Nedelec M, Marzaioli V, Marie JC, Gougerot Pocardalo M A, Dang PM-C. Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation. *Immunol Rev*. 2016;273:180-93. DOI: 10.1111/imir.12447.
- Niethammer P, Grabher C, Look AT, Mitchison TJ. A tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in zebrafish. *Nature*. 2009;459:996-9. DOI: 10.1038/nature08119.
- Rojkind M, Dominguez-Rosales J-A, Nieto N, Greenwel P. Role of hydrogen peroxide and oxidative stress in healing responses. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59:1872-91.
- Rasool M, Ashraf MAB, Malik A, Waqar S, Khan SA, Qazi MH, et al. Comparative study of extrapolative factors linked with oxidative injury and anti-inflammatory status in chronic kidney disease patients experiencing cardiovascular distress. *PLoS One* 2017;12:e0171561. DOI: 10.1371/journal.pone.0171561.
- Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:656-62. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.
- Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zorogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial*. 2018. DOI: 10.1111/sdi.12745.
- Koutakis P, Ismaeel A, Farmer P, Purcell S, Smith RS, Eidson JL, et al. Oxidative stress and antioxidant treatment in patients with peripheral artery disease. *Physiol Rep* 2018;6:e13650. DOI: 10.14814/phy2.13650.
- Vermeij WP, Backendorf C. Skin cornification proteins provide global link between ROS detoxification and cell migration during wound healing. *PLoS One*. 2010;5:e11957. DOI: 10.1371/journal.pone.0011957.
- Wagener FADTG, Carels CE, Lundvig DMS. Targeting the redox balance in inflammatory skin conditions. *Int J Mol Sci*. 2013;14:9126-67. DOI: 10.3390/ijms14059126.
- Sen CK. Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen* 2009;17:1-18.
- Salim AS. The role of oxygen-derived free radicals in the management of venous (varicose) ulceration: a new approach. *World J Surg*. 1991;15:264-9.
- Schäfer M, Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacol Res*. 2008;58:165-171.
- Bradley M, Cullum N, Nelson EA, Petticrew M, Sheldon T, Torgerson D. Systematic reviews of wound care management: (2). Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds. *Health Technol Assess Winch Engl*. 1999;3:1-35.
- Dhall S, Do DC, Garcia M, Kim J, Mirebrahim SH, Lyubovitsky J, et al. Generating and Reversing Chronic Wounds in Diabetic Mice by Manipulating Wound Redox Parameters. *J Diabetes Res*. 2014;2014:1-18. DOI: 10.1155/2014/562625.
- Gilkinson R. A Disturbance in the Force: Cellular Stress Sensing by the Mitochondrial Network. *Antioxidants*. 2018;7:126. DOI: 10.3390/antiox7100126.
- Henderson EA. The potential effect of fibroblast senescence on wound healing and the chronic wound environment. *J Wound Care*. 2006;15:315-8. DOI: 10.12968/jowc.2006.15.7.26932.
- Hu SC-S, Lan C-CE. High-glucose environment disturbs the physiologic functions of keratinocytes: Focusing on diabetic wound healing. *J Dermatol Sci*. 2016;84:121-7. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.008.
- Latifa K, Sondess S, Hajer G, Manel B-H-M, Souhir K, Nadia B, et al. Evaluation of physiological risk factors, oxidant-antioxidant imbalance, proteolytic and genetic variations of matrix metalloproteinase-9 in patients with pressure ulcer. *Sci Rep*. 2016;6. DOI: 10.1038/srep29371.
- Medrano JC, Soriano JV. Development of a wound healing index for chronic wounds. *Gerokomos*. 2011;22:176-183.
- Castro B, Bastida FD, Segovia T, López Casanova P, Soldevilla JJ, Verdú-Soriano J. The use of an antioxidant dressing on hard-to-heal wounds: a multicentre, prospective case series. *J Wound Care*. 2017;26:742-50. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.12.742.
- Castro B, Palomares T, Azcoitia I, Bastida F, Del Olmo M, Soldevilla JJ, et al. Development and pre-clinical evaluation of a new galactomannan-based dressing with antioxidant properties for wound healing. *Histol Histopathol*. 2015;30:1499-512. DOI: 10.14670/HH-11-646.
- Barak S, Mudgil D. Locust bean gum: Processing, properties and food applications – A review. *Int J Biol Macromol*. 2014;66:74-80. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.02.017.
- Dionísio M, Grenha A. Locust bean gum: Exploring its potential for biopharmaceutical applications. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4:175-85. DOI: 10.4103/0975-7406.99013.
- Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci*. 2014;116:1-7. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.016.
- Tejada S, Manayi A, Daglia M, Nabavi SF, Sureda A, Hajheydari Z, et al. Wound Healing Effects of Curcumin: A Short Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016;17:1002-7.
- Kumar A, Ahuja A, Ali J, Baboota S. Conundrum and therapeutic potential of curcumin in drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2010;27:279-312.
- Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol*. 2010;10:140. DOI: 10.1186/1471-2180-10-140.
- Gupta P, Sarkar S, Das B, Bhattacharjee S, Tribedi P. Biofilm, pathogenesis and prevention – a journey to break the wall: a review. *Arch Microbiol*. 2015;198:1-15. DOI: 10.1007/s00203-015-1148-6.
- Rasmussen K, Nikrad J, Reilly C, Li Y, Jones R s. N-Acetyl-L-cysteine effects on multi-species oral biofilm formation and bacterial ecology. *Lett Appl Microbiol*. 2016;62:30-8. DOI: 10.1111/lam.12513.
- Wulf K, Arbeiter D, Eickner T, Riedel K, Schmitz K-P, Grabow N, et al. Polymer drug release system for biofilm inhibition in medical application. *Curr Dir Biomed Eng*. 2018;4:213-6. DOI: 10.1515/cdbme-2018-0052.
- Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:2942-8.