



Universidad de Valladolid

Facultad de Enfermería

GRADO EN ENFERMERÍA

**USO TÓPICO DEL COBRE Y LA
PLATA EN EL TRATAMIENTO
DE HERIDAS: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA**

Autor/a: Samuel Aláez Sánchez

Tutor/a: M^a José Cao Torija

Cotutor/a: Ana García del Río

Resumen

El tratamiento de las heridas es considerado de gran interés en el sistema de salud, tanto por el alto número de pacientes afectados, como por la cantidad del presupuesto que se destina a ello. Las infecciones por microorganismos empeoran y retrasan la cicatrización, por lo que la aplicación de metales como el cobre y la plata que demuestran ser efectivos contra infecciones multirresistentes, se convierten en una gran alternativa al tratamiento tradicional. En esta revisión bibliográfica se recogen algunos de los últimos estudios que analizan los efectos del cobre y la plata en la curación de heridas. También se analizan sus principales ventajas e inconvenientes y se estudian distintos productos que los tienen en su composición. El cobre destaca por sus características angiogénicas que aceleran la cicatrización de la herida, su poder antimicrobiano y la baja prevalencia de complicaciones y reacciones adversas que produce. La plata es considerada como el antiséptico ideal, siendo efectiva contra toda clase de microorganismos infecciosos. Aunque presenta mayor número de reacciones adversas que el cobre y sus productos únicamente son rentables en tratamientos prolongados en el tiempo, es un elemento muy eficaz en la prevención y tratamiento de infecciones y su uso es muy recomendable.

Palabras clave: cobre, plata, apósitos, heridas, úlceras por presión, efecto antimicrobiano.

Abstract

Wounds are one of the most important health issues nowadays due their high prevalence and the huge budget assigned to it. Microbial infections delay and get worse wound healing. Copper and silver topical application are quite effective against multi-resistant microbial and they are a traditional-treatment alternative. Some of the last articles about using copper and silver as wound treatment are included in this review. It includes their main characteristics, advantages and disadvantages. Copper increases wound healing, improves vessel developing and fights against infections. It shows almost no adverse effects. Silver is considered the ideal antiseptic. It is effective against all kind of microbial. However, it shows more adverse effects than copper-made products and only it is worthwhile in long-term treatments.

Key words: copper, silver, dressings, wounds, pressure ulcers, antimicrobial effect.

Índice

1 - Introducción	4
1.1 - Heridas y proceso de cicatrización.....	4
1.2 - Infecciones y relación con las heridas	5
1.3 - Tratamiento de las heridas	5
1.4 - El cobre en relación con piel	6
1.5 - La plata en la relación con la piel	7
1.6 - Justificación	7
2 - Objetivos	8
3 - Materiales y métodos	8
4 - Resultados	8
5 - Discusión.....	19
5.1 - Cobre.....	19
5.1.1 - El cobre en la cicatrización y la angiogénesis.....	19
5.1.2 - Efecto antimicrobiano y toxicidad del cobre	20
5.1.3 - Productos de aplicación cutánea con el cobre como componente.....	21
5.2 - Plata.....	23
5.2.1 - Efecto antimicrobiano de la plata.....	23
5.2.2 - Productos de aplicación cutánea con plata como componente.....	23
5.2.3 - Toxicidad y relación coste-efectividad de la plata en el tratamiento de heridas	25
6- Conclusiones	26
7 - Bibliografía	27

1 - Introducción

1.1 - Heridas y proceso de cicatrización

Las heridas son discontinuidades de la piel y pueden producirse por multitud de causas: cortes, traumatismos, abrasiones, lesiones por presión, necrosis... Pueden tener distinto grado de profundidad, quedándose en las capas superiores de la piel o afectando a otros tejidos¹. La cicatrización de una herida depende de distintos factores locales y generales: situación, tipo de piel, raza, técnica quirúrgica... El proceso de cicatrización está dividido en: hemostasia, inflamación, proliferación, cierre de la herida y remodelación^{1,2}.

La hemostasia consiste en la detención del proceso hemorrágico gracias a un aumento del número de plaquetas y una migración de estas a la zona dañada. La fase inflamatoria comienza inmediatamente tras producirse la lesión³. Consiste en la proliferación de neutrófilos y macrófagos (las células dominantes de esta fase) que se encargan de eliminar el tejido dañado o muerto y los microorganismos que se encuentren en la zona. El aumento de la producción de fibroblastos y colágeno sucede en la fase de proliferación. Los fibroblastos son los encargados del cierre de la herida y el colágeno se encarga de dotar a la piel de su estructura y soporte^{1,3}. La fase de cierre de la herida consiste en la reepitelización. Los fibroblastos segregan actina y fibras elásticas desde los bordes de la lesión y los queratinocitos las cubren para formar nueva piel⁴. Estos últimos se diferencian y realizan funciones de adhesión, crecimiento y diferenciación celular. Todos estos procesos suceden en paralelo a la angiogénesis, la formación de nuevos vasos que permiten el transporte de células, oxígeno y nutrientes a la herida.

Las heridas más graves y más importantes son las heridas crónicas. Tienen un tiempo de curación muy largo, en el que se producen recaídas, infecciones locales y sistémicas, pérdida de tejido, formación de fistulas, necrosis... Conllevan un aumento de los costes sanitarios, empeoran la calidad de vida y el estado psicosocial del paciente y aumentan la morbilidad de otras patologías. Debido a esto, son una prioridad en el sistema de salud. Hay varios tipos de heridas crónicas, entre las que se destacan las úlceras por presión y las vasculares^{5,6}.

Las úlceras por presión son un tipo de herida crónica, causada por la presión continua que se produce en la piel entre una superficie dura y la estructura ósea de un individuo⁷.

Se reduce la circulación sanguínea del tejido, provocando muerte celular y necrosis. Las úlceras por presión se clasifican en cuatro grados, según el tejido afectado. En los grados I y II la lesión solamente afecta a la piel, y en los grados III y IV la lesión alcanza planos profundos y afecta a músculos y huesos. El 95% de estas son evitables y su tratamiento, supone el 5% del presupuesto destinado a la salud. En España, la mayor prevalencia se da en los hospitales (8,24%) y las residencias de ancianos (6,1%), especialmente en los mayores de 65 años (87,4% del total). Las úlceras vasculares se producen por una reducción del riego de la zona dañada, relacionada con una patología de los vasos sanguíneos^{8,9}. Las sufren entre el 1 y 3% de la población adulta, y destacan por la repetición del ciclo de curación-recaída. Están relacionadas con la inflamación crónica y sufren infecciones con frecuencia.

1.2 - Infecciones y relación con las heridas

Las infecciones son uno de los principales factores que dificultan la correcta cicatrización de la herida. Cuando la epidermis está dañada, su pH negativo fisiológico y la flora bacteriana que la cubre, no puede actuar como barrera mecánica contra microorganismos patógenos⁵.

La infección de una herida por microorganismos sucede en distintas fases: contaminación, colonización, colonización crítica e infección. En los estados de colonización crítica e infección, las toxinas producidas por las bacterias provocan el aumento de producción de citoquinas proinflamatorias, que retrasan la fase de proliferación, aumentan el tiempo de curación y dificultan la deposición de colágeno^{3,5}. Los principales signos de infección son: eritema, dolor, inflamación y aumento local de la temperatura. Reconocer estos signos precozmente, permite tratar rápida y adecuadamente la herida⁶.

1.3 - Tratamiento de las heridas

El producto ideal para tratar las heridas debería tener las siguientes propiedades: mantener un medio húmedo para facilitar a linfocitos, citoquinas, enzimas y factores de crecimiento desplazarse a la zona dañada; acelerar la cicatrización mediante el estímulo de estas células, favorecer la proliferación de células que rellenen el lecho de la herida y realicen una mejor reepitelización, actuar de barrera frente a los microorganismos, facilitar el intercambio gaseoso y que deje la menor cicatriz posible y con la mejor

estética^{1,2,3,10,11}. También debe tener una frecuencia de intercambio baja, para reducir las infecciones nosocomiales, el coste económico y el daño al tejido de granulación^{4,12}. Por último, debe de controlar el exudado y su mal olor, para evitar la maceración de la zona perilesional y mejorar el confort del paciente⁶.

Para mejorar los resultados del tratamiento, se debe promocionar la eliminación de factores de riesgo relacionados con la mala curación de la herida: infecciones, obesidad, malnutrición, tabaquismo, inmunosupresión, radiación... y tratar las enfermedades concomitantes como la diabetes, anemia, insuficiencia renal y hepática⁵.

Para tratar las heridas y combatir las infecciones bacterianas, se han utilizado antibióticos de uso cutáneo como la gentamicina. Sin embargo, bacterias como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a estos productos. Debido a esta causa, la utilización de antisépticos y los metales como la plata o el cobre, se ha convertido en una importante alternativa en el tratamiento de heridas^{13,14}.

1.4 - El cobre en relación con piel

El cobre es un nutriente esencial para los seres humanos. Se puede encontrar formando parte del proceso de desarrollo y mantenimiento de huesos, músculos, piel, médula ósea, hígado y cerebro². Es un elemento muy activo en procesos metabólicos relacionados con la piel, participando en: la estimulación y proliferación de fibroblastos, colágeno y elastina; la estabilización de la matriz extracelular, la actuación frente a los radicales libres inhibiendo la oxidación celular y el daño a la membrana y a los lípidos; y la participación en la biosíntesis de melanina¹⁵.

Todas estas funciones, fomentan la mejora del estado de la piel y facilitan y aceleran su cicatrización cuando se produce una lesión o una herida. La otra razón que justifica su utilización como tratamiento de heridas es su efecto antimicrobiano. El cobre es activo frente a bacterias Gram negativas y Gram positivas, los hongos y los virus¹⁵. Podemos encontrar multitud de formas de aplicación del cobre como tratamiento de heridas y para mejorar el estado general de la piel en el mercado: apósitos, combinación con fibras textiles, productos poliméricos, guantes, filtros o calcetines, entre otros¹⁶.

1.5 - La plata en la relación con la piel

La plata es uno de los elementos más utilizados en la prevención y tratamiento de infecciones en heridas. Es considerada como el antiséptico ideal contra bacterias oportunistas y multirresistentes a antibióticos, gracias a su amplio espectro bactericida. Mediante mecanismos como la inhibición de la respiración mitocondrial bacteriana o la desnaturalización de los ácidos nucleicos que impiden la replicación del ADN; es especialmente eficaz contra bacterias Gram negativas como *E. coli*. También tiene efecto antivírico y antifúngico^{4,12,15}. Es muy versátil, a pesar de que las condiciones fisiológicas y bioquímicas fluctúan y afectan a su eficacia¹⁷. También es necesario destacar los efectos tóxicos, que afectan a las células cutáneas, causados por la exposición a una gran cantidad de plata¹².

Utilizada como profiláctico en todo tipo de lesiones, es capaz de mejorar la curación de la herida reduciendo el tiempo de cicatrización y la morbilidad¹⁸, ya que es capaz de combatir los microorganismos que impiden la curación. De esta manera, la estancia hospitalaria y el gasto económico también se reducen, aunque los productos con plata sean más caros que sus equivalentes sin el metal⁸. Y es que existen multitud de productos con la plata como componente, de entre los que destacan los apósitos: hidrofibras, hidrocoloides, espumas, combinación con carbón activado, alginatos, carboximetil celulosa, poliuretano o la asociación con la terapia de presión negativa^{3,7,12}.

1.6 - Justificación

El tratamiento de las heridas, especialmente las de tipo crónico, es un importante problema de salud. Tanto por su prevalencia, como por el gran porcentaje del presupuesto económico que se dedica a ello. Debido a estas causas, es imprescindible desarrollar un producto que mejore la curación de la herida, reduzca y combata la infección y mejore la calidad de vida del paciente. En este campo, el uso de metales asociados a productos tradicionales en el tratamiento de heridas como son los apósitos, aporta grandes ventajas.

La investigación acerca del uso de la plata como tratamiento de heridas está bastante desarrollada, sin embargo, menos estudios hablan del cobre para estas funciones y muy pocos comparan ambos productos. Debido a esto, es muy interesante una revisión bibliográfica que analice y contraponga sus características y efectos sobre la piel.

2 - Objetivos

- Analizar las características del cobre y la plata en el cuidado de la piel y en el tratamiento de las heridas, así como los diferentes productos de aplicación cutánea que los tienen como componentes.
- Estudiar y comparar las ventajas y los inconvenientes de la plata y del cobre en el tratamiento de las lesiones cutáneas.

3 - Materiales y métodos

La estrategia de búsqueda ha consistido en una revisión de artículos publicados desde 2008 hasta la actualidad, referentes al uso de productos que incluyen cobre o plata, como tratamiento de heridas de diferentes causas.

Los artículos son extraídos de la base de datos PubMed, realizando diferentes búsquedas desde diciembre de 2015 hasta abril de 2016, incluyendo los términos en inglés: “copper”, “antibacterial”, “skin”, “dressings”, “wound healing”, “silver dressings”, “chronic wounds”, “pressure wounds”, “burn”, “pressure ulcer” y “prevalence”.

Combinando los distintos términos, utilizando los operadores booleanos “AND, OR y NOT”; aplicando el filtro “Artículos de menos de 5 años de antigüedad” y ordenando las búsquedas por relevancia, se encuentran 1841 artículos. Se descartan los que no reflejen en el título una relación explícita con la plata o el cobre. Se leen los resúmenes de los restantes (hasta los 40-60 primeros resultados en cada búsqueda) y se seleccionan 28 debido a su relevancia con el tema tratado. Finalmente, no se tienen en cuenta los artículos no disponibles en las bases de datos accesibles desde la Universidad de Valladolid, quedando un total de 18 para su análisis.

4 - Resultados

Las siguientes tablas recogen un resumen de los distintos estudios analizados. La tabla 1 incluye estudios acerca de las características y productos que tienen el cobre como componente en el tratamiento de heridas. La tabla 2 incluye los estudios que engloban las características y productos que tienen la plata como componente para el tratamiento de heridas. La tabla 3 resume las principales ventajas e inconvenientes de los productos utilizados en el tratamiento de heridas y lesiones cutáneas que contienen cobre y plata

Tabla 1: Características y productos con cobre.

Autores	Metodología/Tipo de estudio	Tratamiento/Producto	Resultados
Gopal et al., 2014 ²	<p>Estudio prospectivo de 14 días de duración, con ratas a las que se les realizan heridas quirúrgicas y de las que se toman muestras de tejidos para estudio in vitro.</p> <p>Estudio de las variables: cierre de la herida, medición de las moléculas VEGF, TFG-β_1 mRNA, TNF-α, IL-10 y colágeno en el lecho de la herida; y estado de maduración de esta.</p>	<p>Aplicación tópica de compuesto formado por quitosano y nanomoléculas de cobre en comparación con la aplicación tópica de ácido acético y con el uso exclusivo de quitosano.</p>	<p>Mayor cierre de la herida en los días 3, 7, 11 y 14 con la combinación quitosano-cobre, y mayor efecto angiogénico.</p>
Klinkajon et al., 2014 ¹⁰	<p>Estudio prospectivo que analiza in vitro las variables: equilibrio y absorción de agua, comportamiento de hinchado, actividad antibacteriana frente a <i>E. coli</i>, <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i> y <i>S. pyogenes</i>; citotoxicidad y liberación de iones y estudio de coagulación.</p>	<p>Apósitos de tipo alginato con redes de fibras de sulfato de cobre.</p>	<p>Al aumentar la concentración de cobre del alginato: la matriz extracelular se hace más rígida e inmóvil, la capacidad de absorción de líquido se reduce, disminuye la capacidad de hinchado, aumenta la liberación de iones durante las primeras 8 horas (la velocidad disminuye hasta las 24), aumenta su</p>

			capacidad antimicrobiana (especialmente frente a Gram +) y mejora la capacidad de coagulación de la sangre.
Goh et al., 2008 ¹³	Estudio prospectivo que analiza, in vitro, la capacidad antimicrobiana frente a: <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cinco antibióticos (ciprofloxacino, eritromicina, gentamicina, sulfadiazina y tetraciclina) y cuatro antisépticos (cetrimida, clorhexidina, cloroxilenol y proflavina) en combinación con cuatro elementos (cloruro de aluminio, cloruro de zinc, sulfato de cobre y cloruro de calcio)	Los antibióticos mostraron mayor capacidad que los antisépticos y que los metales, especialmente contra <i>S. aureus</i> . Los metales asociados con iones de calcio mostraron gran actividad antimicrobiana, pero escasa interacción con los microorganismos
Kar et al., 2014 ¹⁴	Estudio prospectivo in vitro con fibroblastos de ratones. Se analizan las variables: actividad antimicrobiana (<i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>), permeabilización de la membrana bacteriana, citocompatibilidad y curación de la herida.	Dos compuestos formados por mullita o porcelainita con nanopartículas de plata y cobre, y un grupo control sin metales.	Después de 4 horas de incubación, la población de <i>S. aureus</i> se reduce un 85% con el cobre y un 94% con la plata. Con <i>E. coli</i> , 70 y 82% respectivamente. Ambos compuestos atacan a la membrana bacteriana. El efecto depende del tiempo de exposición y de la concentración del metal.

			Las células cutáneas empiezan a morir a las 24 h, igual que en el grupo control. También conservan su forma habitual.
Zatcoff et al., 2008 ¹⁶	Estudio prospectivo con 56 pacientes diagnosticados de pie de atleta. Se estudian las variables: descamación, eritema, agrietamiento, prurito o ardor, erupciones, edema, olor y drenado.	Calcetines con microfibras de óxido de cobre.	En 9 días: mejora o desaparición del eritema, agrietamiento, erupciones, descamación y picor y ardor. En 40 días: mejora de la descamación, el eritema, agrietamiento, ardor, picor y erupciones. Nadie sufrió reacciones adversas.
Borkow et al., 2010 ¹⁹	Doble estudio prospectivo de 17 días de duración, con ratones genéticamente modificados para presentar diabetes tipo II, a los que se les realizan heridas quirúrgicas. Las variables que se analizan son: reducción del tamaño de la herida, análisis de RNA, análisis inmuno-químico del tejido y análisis	Tres apósitos distintos: con óxido de cobre, control (igual a este, pero sin cobre) y con plata (en el segundo estudio).	En el primer estudio, se observa una gran diferencia de tamaño de la herida entre los apósitos con cobre y los de control. En el segundo, similar tamaño entre plata y control. A partir del día 5, gran diferencia en la angiogénesis entre cobre y control. Curación normal en todos los productos, sin reacciones

	estadístico acerca del tamaño y número de nuevos vasos sanguíneos.		adversas.
Zhao et al., 2015 ²⁰	Estudio prospectivo con ratas, a las que se les realizan heridas quirúrgicas y de las que se toman muestras de tejidos para estudio in vitro. Estudio de las variables: cierre de la herida, angiogénesis, migración de fibroblastos.	Apósitos de microfibras de cristal de borato bioactivo con distintas proporciones de cobre.	De los compuestos que se prepararon (con distintas proporciones de cobre), el 3Cu-BG es el que mejores resultados tuvo. Promueve la migración de fibroblastos y la formación de endotelio vascular. Gran eficacia con respecto a los no tratados.
Hall et al., 2009 ²¹	Estudio experimental sobre células cutáneas in vitro, en el que se analizan las variables: citotoxicidad y capacidad antibacteriana frente las bacterias multirresistentes: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> - <i>baumannii</i> y <i>Clostridium difficile</i> .	8 geles de limpieza de manos: 5 compuestos con alcohol, 2 sin alcohol y Xgel, compuesto por cobre y aloe vera.	El Xgel es citotóxico a altas concentraciones de cobre, pero no afecta a la piel a bajas concentraciones. Los otros geles eran más citotóxicos cuanto mayor cantidad de etanol y otros productos agresivos los compusieran. Moderadamente eficaz contra <i>S. aureus</i> , pero poco contra <i>A. calcoaceticus</i> y <i>C. difficile</i> .

Tabla 2: Características y productos con plata.

Autores	Metodología/Tipo de estudio	Tratamiento/Producto	Resultados
Prestes et al., 2012 ¹	Estudio prospectivo de 21 días, con 60 ratas a las que se realiza heridas quirúrgicas. Se analizan las variables: cierre de la herida y análisis histológico que incluye: proceso inflamatorio, angiogénesis y fibrosis.	3 tipos de apósitos: Safetac de espuma y silicona con un film impregnado con plata iónica (Mepilex Ag), Acticoat 7 Flex de poliéster con nanocristales de plata y grupo control con apósito y agua destilada. Todos se sustituyen cada 7 días.	Mayor cierre de la herida, menor intensidad de la inflamación, mayor neovascularización y apenas diferencias en la fibrosis en los grupos de plata con respecto al control.
Lin et al., 2015 ³	Estudio prospectivo in vitro y con 20 ratas a las que se les realiza una herida quirúrgica. Se analizan las variables: bloqueo de la actividad bacteriana, crecimiento bacteriano, retención bacteriana en el apósito, curación de la herida y análisis histológico.	Apósitos KoCarbon Ag (con carbón activado y partículas de plata), Acticoat 7 (polietileno con plata), Aquacel Ag (hidrofibra y plata iónica) y el grupo control con gasa.	La gasa tuvo los peores resultados. El apósito KoCarbonAg bloqueó el 99% de las bacterias, frente al 80% de Aquacel o Acticoat. También fue el producto que demostró mejor absorción bacteriana, con un crecimiento de los microorganismos del 1% frente al 50% del Aquacel y Acticoat. Acticoat fue el que menos redujo la población de bacterias. KoCarbonAg fue el que consiguió una mayor reducción de la herida, seguido por Aquacel, ambos mostrando una gran formación de

			colágeno.
Jeong et al., 2014 ⁴	<p>Doble estudio prospectivo:</p> <p>Cultivo de queratinocitos y fibroblastos humanos.</p> <p>Se analizan las variables: citotoxicidad, adhesión y difusión de los productos.</p> <p>Con ratas a las que se les ha realizado una herida quirúrgica.</p> <p>Se analizan las variables: cierre de la herida quirúrgica y medición histológica e histomorfométrica durante los días 3, 7 y 14.</p>	<p>Los productos se probaron dividiéndolos en 6 grupos de animales: con fibroína de seda exclusivamente, fibroína combinada con sulfadiazina argéntica al 0,1%, al 0,5% y al 1%; Acticoat (apósito con nanocristales de plata) y sin tratamiento (control).</p>	<p>Menor unión de queratinocitos cuanto mayor cantidad de plata tenga el producto.</p> <p>Más seguridad y menos dolor con Acticoat.</p> <p>A los 3 días, los apósitos con plata presentaban proceso de curación, con costras en Acticoat y sulfadiazina al 1%. A los 7 días, regeneración de epidermis en todos los grupos y cierre casi completo en Acticoat y sulfadiazina al 1%.</p>
Forlee et al., 2014 ⁶	<p>Estudio prospectivo con 14 pacientes, de 8 semanas de duración, que tiene como objetivo la validez clínica del producto en el tratamiento de úlceras por presión de grados 2, 3 o 4 de más de 2 cm² de superficie y algún signo de infección.</p> <p>Se analizan las variables: propiedades antimicrobianas, curación de la herida,</p>	<p>Apósitos Durafiber Ag, de gel con plata.</p>	<p>Durante las 8 semanas, la mitad de úlceras sanaron completamente, tres de las cuales gracias a un uso intermitente, ya que el apósito no está indicado con escaso o ningún exudado.</p> <p>Los signos de infección desaparecieron en todos los pacientes, salvo uno, en 29,5 días de media.</p> <p>En la mayoría de pacientes se redujo la carga bacteriana y el</p>

	<p>tiempo de uso, control del exudado, confort del paciente, dolor en la aplicación y la retirada, integridad del apósito y análisis microbiológico.</p>		<p>nivel de exudado.</p> <p>El producto fue aceptado clínicamente.</p> <p>La mayoría de los pacientes opinaron que era fácil de colocar y retirar (cada 4-6 días), y que era cómodo de llevar.</p> <p>Aparecieron 6 casos de efectos adversos en 4 pacientes.</p>
<p>Sáez-Martín et al., 2015⁷</p>	<p>Estudio prospectivo de 3 meses de duración, con 18 pacientes con heridas de distinto origen de más de 2 semanas de duración.</p> <p>Se analizan las variables: reducción de la herida, exudado, nivel de tejido de granulación y carga bacteriana.</p>	<p>Terapia con presión negativa exclusiva (control) y presión negativa con apósitos con nanocristales de plata, que se sustituyen cada 3-4 días.</p>	<p>Sin diferencias significativas en la producción de exudado.</p> <p>Ligeramente menor tejido de granulación en el tratamiento con plata.</p> <p>Disminución del tamaño de la herida ligeramente más rápido en el tratamiento con plata.</p> <p>Sin efectos adversos en ambos grupos, pero con niveles de plata en sangre significativo en el segundo grupo, relacionado con la extensión de la herida.</p>
<p>Jemec et al., 2014⁸</p>	<p>Estudio prospectivo de coste-efectividad de 4 semanas de duración, con 685 pacientes, entre dos tratamientos de úlceras vasculares. Se</p>	<p>Apósito de plata Biatain Ag y grupo control con el mismo apósito sin plata.</p>	<p>Mayor proporción de úlceras curadas, en menor tiempo, y menor proporción de úlceras sin mejora, con el tratamiento de plata.</p>

	analizan las variables: coste del tratamiento, curación de la lesión.		En los primeros días, es más caro el tratamiento con plata, pero la duración total del tratamiento es menor y evita visitas al especialista. En 4 semanas, el tratamiento con plata se considera más rentable.
Senet et al., 2014 ⁹	Estudio prospectivo de 6 semanas de duración, con 181 pacientes con úlceras vasculares de 2-13 cm y exudado moderado o alto. En los días 0, 28, 42 y 70 se analizan las variables: extensión de la herida, presencia de síntomas de infección y comodidad de uso.	Apósitos Biatain (poliuretano hidrocélular) y Biatain Ag (el mismo producto, con 1 mg/cm ² de iones de plata).	La reducción media de la herida a las 6 semanas fue del 35% en Biatain y del 42% en Biatain Ag. Se curaron 3 úlceras con Biatain y 7 con Biatain Ag. La velocidad de cicatrización de Biatain Ag fue el doble que la de Biatain. La frecuencia de aparición de signos inflamatorios y la comodidad de uso fue la misma en los dos grupos. Hubo 10 casos de reacciones adversas leves documentadas.
Zou et al., 2013 ¹²	Estudio prospectivo que analiza, in vitro, la interacción de la plata con fibroblastos	Cinco apósitos con plata y sus equivalentes sin esta (Aquacel Ag, Acticoat Absorbent, Medifoam Ag,	Los fibroblastos de los apósitos con plata no conservan su morfología fusiforme y

	<p>extraídos de úlceras de pie diabético de cuatro pacientes.</p> <p>Se analizan las variables: morfología de las células, proliferación y síntesis de colágeno.</p>	Biatain Ag y PolyMem Ag).	<p>dendrítica habitual.</p> <p>La cantidad de células de los apósitos van del 50 al 70% con respecto a los que no tienen.</p> <p>También es menor la formación de colágeno (entre el 48 y el 65%).</p>
Percival et al., 2012 ¹⁷	<p>Estudio prospectivo con 49 bacterias resistentes a antibióticos (<i>Enterococcus faecium</i>, <i>S aureus</i>, <i>P aeruginosa</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>...), tratadas a distintos pH: 5,5, 7, y 8,5.</p> <p>Medición de la variable: eficacia antibiótica.</p>	Apósitos de alginato de plata, de carboximetil celulosa más plata y el control, un alginato sin productos antimicrobianos.	<p>Frente a Gram positivas: a pH altos funciona mejor la carboximetil celulosa con plata y tiene efecto similar al alginato de plata en pH de 5,5 o 7; siendo ligeramente mejor el alginato a 5,5.</p> <p>Frente a Gram negativas: el alginato de plata funciona mejor a pH bajos y la carboximetil celulosa a altos.</p> <p>La reducción del pH mejora la eficacia de todos los productos.</p>
Verbelen et al., 2014 ¹⁸	<p>Estudio prospectivo de 21 días de duración, con 100 pacientes con quemaduras con un pronóstico de curación menor a 3 semanas.</p> <p>Se analizan las variables: curación de la lesión (epitelización,</p>	Apósitos Aquacel Ag (carboximetil celulosa con iones de plata al 1,2%) y Acticoat (red de polietileno con nanocristales metálicos de plata).	<p>Las quemaduras con Aquacel curaron en 15 días de media, uno menos que Acticoat.</p> <p>Mayor cantidad de microorganismos (<i>S. aureus</i>) en Acticoat.</p> <p>Menor número de apósitos de Aquacel</p>

	olor, irritación perilesional, maceración...), bacteriología, factores económicos y experiencia de la enfermera y el paciente.		usados por paciente que con Acticoat. Aquacel fue más fácil de utilizar para las enfermeras y el uso de Acticoat, fue más doloroso para los pacientes. No se observaron signos de infección ni efectos adversos.
--	--	--	--

Tabla 3: Ventajas e inconvenientes del cobre y la plata en el tratamiento de heridas.

Cobre		Plata	
Ventajas	Inconvenientes	Ventajas	Inconvenientes
Mejora y acelera la regeneración de la piel	En pequeñas cantidades, efecto antimicrobiano reducido. Las bacterias pueden secuestrar las moléculas de cobre	Presenta gran poder antimicrobiano y de barrera frente a bacterias, virus y hongos. Especialmente frente a Gram negativas	Necesita un ambiente húmedo para lograr una liberación prolongada y mantenida
Tiene actividad protrombótica, es activador de la fibrina	Requiere de un ambiente húmedo para la correcta liberación de partículas	Reducción de los signos inflamatorios	Disminuye ligeramente la producción de tejido de granulación
Participa en el crecimiento endotelial vascular y angiogénesis	Eficaz en menor medida contra bacterias Gram negativas	Multitud de formas y productos. Destacan apósitos y lociones tópicas y la forma nanocrystalina	Toxicidad de las células cutáneas en cantidades elevadas: reducción de fibroblastos y alteración de su forma

Poder antimicrobiano contra microorganismos resistentes a antibióticos, especialmente Gram positivas. Reduce los signos de infección		Económica y cualitativamente rentable en tratamientos largos	Productos más caros que su equivalente sin plata
Escasa existencia de microorganismos resistentes al cobre			Mayor prevalencia de reacciones adversas que en productos con cobre
Multitud de aplicaciones diferentes			
Apenas presenta reacciones adversas o alérgicas			

5 - Discusión

5.1 - Cobre

5.1.1 - El cobre en la cicatrización y la angiogénesis

El cobre es un oligoelemento metálico que participa en multitud de actividades relacionadas con la regeneración de la piel tras una lesión¹⁹: regula la actividad de moléculas como la integrina (que participa en la regeneración de la piel y la atracción de células inflamatorias a la zona lesionada), participa en el crecimiento endotelial vascular y acelera la angiogénesis, facilita la actividad inflamatoria de los macrófagos, participa en el proceso de creación del tejido de granulación y de la cicatrización, participa en la formación y remodelación de la matriz extracelular, tiene actividad protrombótica¹⁰ como activador de la fibrina y colabora en la proliferación de queratinocitos, fibroblastos y colágeno. En general, potencia la actividad curativa del organismo, especialmente cuando el sistema inmunitario está comprometido. Hay hipótesis que sugieren que el retraso de la cicatrización en patologías como la diabetes, podría ser

debido a una falta de cobre en la zona, relacionada con una mala perfusión sanguínea^{2,19}.

Existen varios artículos^{2,19,20} que estudian la velocidad de cicatrización utilizando diferentes productos para tratar heridas quirúrgicas en ratas. Todos hacen especial hincapié en la gran capacidad del cobre de acelerar el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y capilares. Según el estudio de Borkow et al¹⁹, en un periodo de 5 días, la creación de nuevos capilares es claramente superior en el producto con óxido de cobre, incluso en ratones diabéticos. Una rápida angiogénesis permite un mayor desplazamiento de células y nutrientes a la zona dañada. En el artículo de Zhao et al²⁰ se destaca mayor migración de fibroblastos gracias al uso de apósitos de borato de cobre. Gracias a este aumento de riego sanguíneo, el tiempo de cicatrización se reduce. En el artículo de Gopal et al², se consiguen cerrar las heridas en dos semanas, utilizando una combinación de quitosano con cobre.

5.1.2 - Efecto antimicrobiano y toxicidad del cobre

La otra razón de su uso como tratamiento de heridas es su poder antimicrobiano. Puede presentar diferentes formas: estado metálico (Cu^0) e iónico monovalente (Cu^+) y divalente (Cu^{++}); siendo el monovalente el más tóxico frente a las bacterias¹⁵. Tiene un espectro de acción muy amplio, siendo activo frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos y virus.

Las moléculas de cobre dañan los fosfolípidos de los microorganismos, desnaturalizan sus proteínas y rompen los enlaces de sus ácidos nucleicos^{16,19}. Algunas bacterias y hongos son capaces de secuestrar y aislar las moléculas de cobre y evitando que les dañe, pero son vulnerables ante una exposición a una gran cantidad de sustancia¹⁵. En el estudio de Klinkajon et al¹⁰, asociar el cobre a alginatos, aumenta la liberación de iones metálicos, potenciando de manera importante su efecto antimicrobiano. Actualmente, la existencia de microorganismos resistentes al cobre es muy escasa. Es especialmente eficaz contra microorganismos resistentes a antibióticos, como el *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* o *Candida albicans*¹⁶. Como recoge el artículo de Zatcoff et al¹⁶, la reducción del número de agentes patógenos en infecciones como el pie de atleta, conlleva la reducción de los signos de infección y consigue su desaparición total en 40 días, utilizando calcetines con microfibras de cobre.

Gracias a esta capacidad y al desarrollo tecnológico, este metal y/o sus derivados han sido utilizados para multitud de actividades de limpieza y prevención de enfermedades: desinfección de superficies, purificación de agua y formando parte de la composición de apósitos, fibras textiles, látex, productos poliméricos, guantes, filtros¹⁶... Además, en combinación con antibióticos como la tetraciclina, se mejora su capacidad antimicrobiana. Gracias al efecto del fármaco, los iones de cobre pueden entrar más fácilmente en la célula invasora y destruirla más rápida y eficazmente. Los resultados del experimento con esta combinación, se recoge en el estudio de Goh et al¹³.

Sin embargo, a pesar de tener un gran efecto contra todo tipo de microorganismos, el cobre apenas presenta reacciones adversas en la piel humana, incluso en heridas abiertas¹⁵. Esta no es sensible al metal y la prevalencia de alérgicos al cobre, es baja^{16,19}. El estudio de Hall et al²¹ analiza la efectividad antibacteriana de diversos geles antisépticos, relacionándola con la toxicidad que producían en la piel, incluyendo uno compuesto por cobre. De los ocho productos que se examinaban, todos mostraban cierto grado de toxicidad, que se reducía al disminuir la concentración de los componentes más agresivos (especialmente el etanol). En concentraciones seguras, la eficacia antimicrobiana no era suficiente. Por ello, la utilización de cobre en gel no es el mejor formato para combatir las infecciones.

5.1.3 - Productos de aplicación cutánea con el cobre como componente

Los estudios recogidos en la revisión de Borkow et al¹⁵ analizan el comportamiento del cobre en otros productos de muy distintas clases y aplicaciones: ropa hospitalaria, material de protección, calcetines, fundas de almohadas o apósitos. Los tejidos con cobre conservan la eficacia tras lavarlos, debido a que la liberación de moléculas solo se produce de forma mantenida y prolongada en condiciones de humedad.

Uno de los usos del cobre es el tratamiento del “pie de atleta” o tinea pedis, con calcetines que tienen microfibras de este metal en su composición. Este estudio demostró que estos calcetines redujeron o hicieron desaparecer los síntomas de esta infección por hongos: eritema, quemazón, picor, edema, descamación, erupciones y fisuras; en 40 días. Además, mejoró los síntomas en pacientes, tanto crónicos (incluyendo pacientes diabéticos), como agudos; reduciendo la carga de hongos (*Tricophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* y *Candida albicans*). Son efectivos contra el

99,9% de los hongos que causan el pie de atleta¹⁶. Otros estudios recogidos por Borkow et al¹⁵ con calcetines de cobre demuestran la mejora del estado de la piel de los pies de militares durante su entrenamiento. Destaca especialmente, el aumento de la elasticidad de la piel de la zona.

Sin embargo, los productos más interesantes en el tratamiento de las heridas son los apósitos. Las formas más habituales de cobre presentes en los apósitos son: cobre metálico, carbonato de cobre, silicato de cobre, óxido de cobre, sulfato de cobre y cloruro de cobre¹⁵. Todos los estudios concuerdan en que la liberación lenta y constante de iones de cobre mejora la cicatrización y la angiogénesis, por lo que asociarlo a distintos materiales que fomenten este comportamiento, hacen del cobre un elemento muy útil en la curación de todo tipo de heridas¹⁹. La combinación con una red de mullita o porcelanita, aporta la estabilidad necesaria a sus partículas para una correcta liberación, como se recoge en el estudio de Kar et al¹⁴. Otros productos como el quitosano, analizados en el estudio de Gopal et al², mejoran la capacidad del cobre de elevar el nivel de proteínas, fibroblastos y colágeno, esenciales para el buen estado del lecho de la herida y el tejido de granulación. En el artículo de Zhao et al²⁰, encontramos un último ejemplo de productos con los que es positivo asociar el cobre: el cristal de borato bioactivo. Es un producto barato, con alta estabilidad y clínicamente seguro. Destaca en la formación de colágeno y las capacidades angiogénicas.

Para finalizar, cabe destacar las grandes cualidades de la asociación del cobre con los alginatos, como se demuestra en el estudio de Klinjakon et al¹⁰. Este tipo de apósitos consiguen un medio húmedo adecuado para la correcta curación de la herida, siendo muy eficaces con el control del exudado. En estas condiciones, se favorece la formación de gel, donde los iones de cobre se liberan y recuperan una matriz extracelular algo menos flexible y elástica que la original, según la proporción de cobre. Con valores de un 2% de sulfato de cobre, la toxicidad es mínima y se mantiene una notable capacidad antimicrobiana y angiogénica. Es letal para bacterias Gram positivas como *S. aureus*, *S. epidermidis*, o *S. pyogenes*; inhibiendo el crecimiento bacteriano y destruyendo su pared, al atacar los grupos fosfato de su ADN. Los iones de cobre, con carga positiva, son atraídos por el ácido teicoico liberado por estas. El metal es efectivo contra Gram negativas como la *E. coli*, pero en menor medida. Cabe destacar, además, que es recomendable su uso en quemaduras, puesto que mantiene muy buenos niveles de

humedad, necesarios para evitar la pérdida de líquidos en estas lesiones¹⁰. El alginato se hincha, especialmente durante las primeras horas y proporciona una gran estabilidad gracias a que el cobre afianza la matriz extracelular.

5.2 - Plata

5.2.1 - Efecto antimicrobiano de la plata

La principal utilidad del uso de la plata en el tratamiento de heridas es su poder antimicrobiano. Colabora en la cicatrización reduciendo la carga bacteriana y actuando como barrera frente a patógenos⁹. Es activa frente a bacterias, virus y hongos⁴, especialmente Gram negativas como *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*... En el estudio de Senet et al⁹, en el que se comparan apósitos con plata y sus equivalentes del mismo fabricante sin esta, el tamaño de la úlcera se reduce el doble de rápido utilizando Biatain Ag, gracias a la eliminación de los microorganismos que retrasan la cicatrización. Además, el uso de apósitos con plata Mepilex Ag y Acticoat, reduce los signos de inflamación y mejora la vascularización, como explica el artículo de Prestes et al¹. La plata es eficaz también en heridas muy graves e infectadas, como úlceras por presión de grados II, III y IV. Según el estudio de Forlee et al⁶, utilizando el apósito Durafiber Ag, la mitad de las úlceras tratadas sanaron y todos los signos de infección desaparecieron en 8 semanas.

Los mecanismos antibacterianos de la plata consisten en: la inhibición de la respiración mitocondrial, la desnaturalización de los ácidos nucleicos, la inhibición de la replicación del ADN, la interferencia en el sistema de transporte de electrones y la alteración de las membranas bacterianas^{4,5,12}. Además previene la acumulación de citoquinas y endotoxinas, lo que promueve los factores de crecimiento; y es capaz de absorber y retener a las bacterias en el propio apósito³.

5.2.2 - Productos de aplicación cutánea con plata como componente

La plata se encuentra en multitud de formas y asociada a diversos compuestos en su aplicación terapéutica. Se puede encontrar en prendas, filtros de respiradores, sprays de limpieza, detergentes...¹⁴. Pero el uso médico más interesante es su aplicación tópica, en forma de loción o de apósito. En los apósitos podemos encontrar plata con diversas formas: iónica (Ag^+), sales o nanocristales metálicos (Ag^0), componentes inorgánicos como sulfadiazina y orgánicos como coloides o proteínas^{1,12}. Estas pueden estar

asociadas a: hidrofibras, hidrocoloides, espumas, carbón activado, alginatos, carboximetil celulosa, poliuretano, fibroína de seda, mullita, terapias de vacío^{3,4,7,12,14} ...

La cantidad de plata que se incluye en su composición y la forma de esta, afecta a su distribución en la herida y a su afinidad por la humedad. El producto debe lograr una liberación prolongada y mantenida de las moléculas o iones de plata, con el objetivo de reducir la frecuencia del cambio de apósito. De esta forma, se mejora la comodidad del paciente y se reduce el riesgo de infección que existe durante cada manipulación^{4,5,12,18}.

Los nanocristales de plata consiguen la mayor superficie de contacto con las células y tejidos de todos los productos estudiados en el artículo de Jeong et al⁴. Sin embargo, entre los distintos apósitos en los que son incluidas, existen algunas diferencias. Según el estudio de Verbelen et al¹⁸, las quemaduras que fueron tratadas con Aquacel Ag curaron en una media de 15 días, respecto a los 16 de Acticoat. Además de esta ligera diferencia de tiempo, Aquacel resultó más cómodo para los pacientes, con menor frecuencia de cambio y mayor reducción de carga microbiana.

La plata también puede ser combinada con terapias de presión negativa. En el estudio de Sáez-Martín et al⁷ demuestra que se consigue mantener el efecto cicatrizante acelerado de la terapia de presión negativa, añadiendo además, la capacidad de reducir la presencia de microorganismos. Como inconveniente, la absorción de plata por parte del organismo aumenta, aunque sin manifestar ningún síntoma de toxicidad o reacción adversa. La producción de tejido de granulación es algo menor, pero la herida reduce su tamaño más rápidamente.

Un apósito que funciona de forma muy eficaz, es el formado por una asociación de plata y carbón. El estudio de Lin et al³ recoge que el metal bloquea la actividad bacteriana y el carbón permite absorber una gran cantidad de microorganismos en el propio apósito. Destaca la velocidad de reducción de la herida y la mayor formación de colágeno con respecto al producto control, sin estos componentes.

Otro producto interesante es la sulfadiazina argéntica. Esta se aplica normalmente en forma de crema o loción, aunque puede ser asociada a alginatos. Es el producto más utilizado en el tratamiento de las quemaduras^{10,18}. Como inconveniente, cabe destacar que provoca la irritación de la zona perilesional (que debe ser protegida con crema de

óxido de zinc), necesita ser sustituida diariamente y provoca la formación de pseudo-escaras. Debido a esto, es recomendable utilizar otro tipo de productos que tengan menos efectos adversos y se puedan sustituir con menor frecuencia, especialmente en tratamientos con un tiempo estimado de curación largo.

Por último, cabe destacar que el pH influye en la curación de las heridas. Cuando una herida es crónica, esta tiende a adquirir un medio alcalino (7,15-8,9), lo que disminuye su tasa de curación. Cuando la herida comienza a mejorar, el pH se acidifica. Productos como el alginato, facilitan este ligero descenso del pH, lo que hace que los iones de plata funcionen mejor combinados con este. En el estudio de Percival et al¹⁷ se comparan alginatos con apósitos de carboximetil celulosa, ambos compuestos por plata. A pH bajos funciona mejor el alginato, pero en medios más alcalinos no hay grandes diferencias.

5.2.3 - Toxicidad y relación coste-efectividad de la plata en el tratamiento de heridas

Uno de los inconvenientes de la plata es su toxicidad cuando se aplica en cantidades elevadas. Como analizan Zou et al en su artículo¹², la plata altera la morfología normal de los fibroblastos y reduce su número entre un 30 y un 50% en tejidos cultivados in vitro. También reduce la formación de colágeno. In vivo, el comportamiento es menos agresivo y aplicada en dosis menores, conserva su gran efecto antimicrobiano y profiláctico sin producir reacciones adversas. Jeong et al⁴ también recoge una peor regeneración de la piel, cuando es expuesta a altos niveles de plata. Sin embargo, las heridas quirúrgicas realizadas en las ratas, cicatrizaron en una semana utilizando productos con un 1% de plata en su composición, mostrando una epitelización prácticamente completa. En general, se asume que este retraso en la cicatrización producido por el efecto del metal, queda en segundo plano con respecto a su gran capacidad antimicrobiana.

El otro inconveniente de la plata, es el alto precio de sus productos en comparativa a sus equivalentes sin el metal. Sin embargo, como se muestra en el estudio de Jemec et al⁸, en tratamientos que se prevén largos (más de 4 semanas) y en heridas crónicas de difícil curación, la aplicación de plata facilita la cicatrización al eliminar los agentes infecciosos y reduce las complicaciones y recaídas. Esto conlleva una reducción de

tiempo y de gasto de material con respecto a los apósitos sin plata, que hacen rentable su utilización, no solo económicamente sino en la comodidad del paciente y en la reducción de la morbilidad.

6- Conclusiones

- Las características fundamentales de cualquier producto utilizado en el tratamiento de lesiones cutáneas son: facilitar la cicatrización de la herida y reducir la presencia de microorganismos.
- El cobre mejora la cicatrización de las heridas, especialmente la angiogénesis. También aumenta la producción de colágeno y mejora la estabilización de la matriz extracelular.
- El cobre también tiene efecto antimicrobiano, especialmente contra bacterias Gram positivas. Frente a algunas bacterias, no tiene efecto en bajas concentraciones. La forma Cu^+ es la que mayor eficacia demuestra.
- La principal utilidad del uso de la plata en el tratamiento de heridas es su poder antimicrobiano, especialmente frente a Gram negativas. Aumenta la velocidad de cicatrización de las heridas al eliminar a los microorganismos que impiden o retrasan la curación.
- Los nanocristales de plata consiguen la mayor superficie de contacto con las células y presentan la mayor capacidad antimicrobiana.
- Los productos con plata son más caros que los convencionales, pero más rentables en tratamientos largos.
- La plata en altas proporciones, produce alteraciones en la morfología de los fibroblastos, reduce su número y empeora la producción de tejido de granulación.
- El cobre produce menos reacciones adversas y alérgicas que la plata.
- El cobre y la plata están presentes en gran cantidad de productos utilizados en el tratamiento de heridas. Destacan las combinaciones con apósitos de tipo alginato e hidrofibra, que les aportan el medio húmedo que necesitan.

7 - Bibliografía

1. Prestes MA, Ribas CA, Ribas Filho JM, Moreira LB, Boldt AB, Brustolin EV et al. Wound healing using ionic silver dressing and nanocrystalline silver dressing in rats. *Acta Cir Bras.* 2012; 27(11): 761-7.
2. Gopal A, Kant V, Gopalakrishnan A, Tandan SK, Kumar D. Chitosan-based copper nanocomposite accelerates healing in excision. *Eur J Pharmacol.* 2014; 731: 8-19.
3. Lin YH, Hsu WS, Chung WY, Ko TH, Lin JH. Silver-based wound dressings reduce bacterial burden and promote wound healing. *Int Wound J.* 2015.
4. Jeong L, Kim MH, Jung JY, Min BM, Park WH. Effect of silk fibroin nanofibers containing silver sulfadiazine on wound healing. *Int J Nanomedicine.* 2014; 9: 5277-87.
5. Stanirowski PJ, Wnuk A, Cendrowski K, Sawicki W. Growth factors, silver dressings and negative pressure wound therapy in the management of hard-to-heal postoperative wounds in obstetrics and gynecology: a review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292(4): 757-75.
6. Forlee M, Rossington A, Searle R. A prospective, open, multicentre study to evaluate a new gelling fibre dressing containing silver in the management of venous leg ulcers. *Int Wound J.* 2014; 11(4): 438-45.
7. Sáez-Martín LC1, García-Martínez L, Román-Curto C, Sánchez-Hernández MV, Suárez-Fernández RM. Negative pressure and nanocrystalline silver dressings for nonhealing ulcer: A randomized pilot study. *Wound Repair Regen.* 2015; 23(6): 948-52.6
8. Jemec GB, Kerihuel JC, Ousey K, Lauemøller SL, Leaper DJ. Cost-effective use of silver dressings for the treatment of hard-to-heal chronic venous leg ulcers. *PLoS One.* 2014; 9(6): e100582.
9. Senet P, Bause R, Jørgensen B, Fogh K. Clinical efficacy of a silver-releasing foam dressing in venous leg ulcer healing: a randomised controlled trial. *Int Wound J.* 2014; 11(6): 649-55.
10. Klinkajon W, Supaphol P. Novel copper (II) alginate hydrogels and their potential for use as anti-bacterial wound dressings. *Biomed Mater.* 2014; 9(4): 045008.
11. Guillén-Solà M, Soler Mieras A, Tomàs-Vidal AM; GAUPP-Expert Panel. A multi-center, randomized, clinical trial comparing adhesive polyurethane foam dressing and adhesive hydrocolloid dressing in patients with grade II pressure ulcers in primary care and nursing homes. *BMC Fam Pract.* 2013; 14:196.
12. Zou SB, Yoon WY, Han SK, Jeong SH, Cui ZJ, Kim WK. Cytotoxicity of silver dressings on diabetic fibroblasts. *Int Wound J.* 2013; 10(3): 306-12.
13. Goh CH, Heng PW, Huang EP, Li BK, Chan LW. Interactions of antimicrobial compounds with cross-linking agents of alginate dressings. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(1): 105-8.
14. Kar S, Bagchi B, Kundu B, Bhandary S, Basu R, Nandy P, Das S. Synthesis and characterization of Cu/Ag nanoparticle loaded mullite nanocomposite system: A potential candidate for antimicrobial and therapeutic applications. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1840(11): 3264-76.
15. Borkow G. Using Copper to Improve the Well-Being of the Skin. *Curr Chem Biol.* 2014; 8(2): 89-102.

16. Zatzoff RC, Smith MS, Borkow G. Treatment of tinea pedis with socks containing copper-oxide impregnated fibers. *Foot (Edinb)*. 2008; 18(3): 136-41.
17. Percival SL, Thomas J, Linton S, Okel T, Corum L, Slone W. The antimicrobial efficacy of silver on antibiotic-resistant bacteria isolated from burn wounds. *Int Wound J*. 2012; 9(5): 488-93.
18. Verbelen J, Hoeksema H, Heyneman A, Pirayesh A, Monstrey S. Aquacel(®) Ag dressing versus Acticoat™ dressing in partial thickness burns: a prospective, randomized, controlled study in 100 patients. Part 1: burn wound healing. *Burns*. 2014; 40(3): 416-27.
19. Borkow G, Gabbay J, Dardik R, Eidelman AI, Lavie Y, Grunfeld Y et al. Molecular mechanisms of enhanced wound healing by copper oxide-impregnated dressings. *Wound Repair Regen*. 2010; 18(2): 266-75.
20. Zhao S, Li L, Wang H, Zhang Y, Cheng X, Zhou N et al. Wound dressings composed of copper-doped borate bioactive glass microfibers stimulate angiogenesis and heal full-thickness skin defects in a rodent model. *Biomaterials*. 2015; 53: 379-91.
21. Hall TJ, Wren MW, Jeanes A, Gant VA. A comparison of the antibacterial efficacy and cytotoxicity to cultured human skin cells of 7 commercial hand rubs and Xgel, a new copper-based biocidal hand rub. *Am J Infect Control*. 2009; 37(4): 322-6.