

ESTRATEGIAS PARA COMBATIR EL BIOFILM EN HERIDAS CRÓNICAS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Revisión crítica de la literatura

Autora: Uxue Mtz de Estarrona Sáez de Asteasu

Curso académico: 2018-2019

TOTAL de palabras: 5947

Vitoria-Gasteiz, 10 de mayo de 2019

EUE – Escuela Universitaria de Enfermería de Vitoria-Gasteiz

Agradecimientos

A todo el personal de la Escuela de Enfermería de Vitoria-Gasteiz por ayudarme a hacer posible el desarrollo de mi vocación.

A mi tutora de TFG Begoña Ruiz de Alegría que me ha animado y guiado durante este proceso de manera brillante.

A todos los profesionales sanitarios, de enfermería en especial, que me han enseñado los aspectos más bonitos de esta profesión.

A mis compañeras de clase, especialmente a las "twins" por la compañía incondicional.

A Aitor, por estar a mi lado y apoyarme día a día.

A mi madre, a Belén, a mi familia y amigos por su cariño y ser imprescindibles en mi vida.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
MARCO Y JUSTIFICACIÓN	4
OBJETIVO DEL TFG	8
METODOLOGÍA	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
SURFACTANTES	11
PLATA	14
TERAPIA DE PRESIÓN NEGATIVA (TPN).....	16
GRUPOS CUATERNARIOS DE AMONIO (PDADMAC)	17
CADEXÓMERO YODADO.....	18
TRIPTÓFANO.....	19
ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA	20
TERAPIA FOTODINÁMICA.....	20
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	23
ANEXOS	26
Anexo 1: Tabla de sinónimos, palabras claves, tesauros.	27
Anexo 2: Tabla de ecuaciones de la búsqueda	28
Anexo 3: Diagrama de flujo.....	29
Anexo 4.1: Lectura crítica.....	30
Anexo 4.2: Tabla resumen de lectura crítica.....	31
Anexo 5: Tablas de resultados	33
Anexo 6: Árbol categorial.....	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Estrategias in vitro – Efecto de los agentes surfactantes sobre el biofilm	12
Tabla 2: Estrategias ex vivo – Efecto de los agentes surfactantes sobre el biofilm.....	12
Tabla 3: Estrategias in vivo – Efecto de los agentes surfactantes sobre el biofilm	8
Tabla 4: Estrategias in vitro – Efecto de la plata sobre el biofilm	8
Tabla 5: Estrategias in vivo – Efecto de la plata sobre el biofilm	10
Tabla 6: Estrategias in vitro – Efecto de la Terapia de Presión Negativa sobre el biofilm	16
Tabla 7: Estrategias in vivo – Efecto de la Terapia de Presión Negativa sobre el biofilm	17
Tabla 8: Estrategias in vitro – Efecto de los grupos cuaternarios de amonio sobre el biofilm....	17
Tabla 9: Estrategias in vitro – Efecto del cadexómero yodado sobre el biofilm	18
Tabla 10: Estrategias in vivo – Efecto del cadexómero yodado sobre el biofilm	19
Tabla 11: Estrategias in vitro – Efecto del triptófano sobre el biofilm	19
Tabla 12: Estrategias in vivo – Efecto del triptófano sobre el biofilm	19
Tabla 13: Estrategias in vivo – Efecto de ultrasonidos de baja frecuencia sobre el biofilm.....	20

INTRODUCCIÓN

Marco y Justificación: El cuidado de heridas con biofilm es uno de los mayores retos actuales para los profesionales sanitarios. El biofilm presenta unas características especiales que conduce a un retardo en la evolución y cicatrización de heridas. Esto está generando un gasto sanitario elevado, y la calidad de vida de los usuarios que lo sufren se ve afectada de forma negativa. En los últimos años se ha estudiado el impacto de diversas estrategias terapéuticas en la disrupción del biofilm, de forma in vitro e in vivo obteniendo diferentes resultados.

Objetivo: Esta revisión crítica de la literatura pretende analizar la efectividad de estrategias terapéuticas actuales para combatir el biofilm en heridas crónicas.

Metodología: Realizamos búsquedas con las siguientes palabras clave: *Biofilm, Wound healing, Treatment, Management, Anti-bacterial agents, Wound closure techniques, Wound and Injuries, Wound Infection, Chronic ulcers, Chronic wounds y Non-healing wounds*. Revisamos fuentes bibliográficas que son Medline-Ovid, Cuiden, CINHAL y Cochrane.

Resultados: Hemos seccionando 15 estudios que analizan la efectividad de agentes surfactantes, Terapia de Presión Negativa, plata, amonio, cadexómero yodado, triptófano, ultrasonidos de baja frecuencia y terapia fotodinámica, tanto in vitro como in vivo.

Conclusiones: Los surfactantes, la plata y la Terapia de Presión Negativa han sido las estrategias más estudiadas y cuya efectividad sobre el biofilm se confirma. Sobre el resto de terapias solo hemos encontrado un único estudio sobre cada una de ellas con rigor científico que también defienden la capacidad de las mismas para combatir el biofilm; así es que sería necesario realizar más estudios, especialmente in vivo, que evidencien más precisión y fiabilidad en los resultados.

MARCO Y JUSTIFICACIÓN

Desde 1964 se determinó la importancia de la carga microbiana en la curación de las heridas¹. La presencia de grandes cifras de bacterias en heridas entorpece el proceso natural de curación suponiendo un retraso en la cicatrización. En los últimos años se ha reconocido que entre las heridas crónicas y los biofilms existe una asociación significativa^{1,2}. Las heridas crónicas se definen como aquellas lesiones de con nula o escasa tendencia a la curación y que tardan más de 4 semanas en cicatrizar. Según el Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras Por Presión y heridas crónicas (GNEAUPP), las heridas crónicas pueden clasificarse en aquellas relacionadas con la dependencia (úlceras por presión y úlcera por humedad; y combinadas), lesiones de extremidad inferior (úlceras diabéticas, úlcera venosa y úlcera de etiología isquémica) y heridas de baja prevalencia (quemaduras, úlceras de origen infeccioso, tumorales...) ^{3,4}.

Para comprender el retraso de la cicatrización de una herida, es necesario conocer las diferentes situaciones en las que se puede encontrar la lesión dependiendo de la carga bacteriana y de la interacción entre el patógeno y huésped.

Inicialmente podríamos mencionar la contaminación, partiendo de que todas las heridas se consideran contaminadas¹; este estadio se caracteriza por la presencia de bacterias en la superficie de la herida que no se multiplican ni causan problemas clínicos sobre el huésped. Esto ocurre cuando la especie bacteriana no dispone de las condiciones físicas y nutricionales adecuadas, además de no ser capaz de superar con éxito las defensas del huésped^{5,6}.

La colonización se conoce como la existencia gérmenes multiplicándose sin llegar a producir daño en los tejidos ya sea porque no son suficientemente agresivos o porque se encuentran en equilibrio con las defensas del huésped^{5,6}.

La colonización crítica es el estadio intermedio entre la colonización y la infección. Es un estado en el que las defensas del hospedero son incapaces de mantener un equilibrio saludable, pero no se manifiestan las clásicas reacciones inflamatorias. Se trata de un proceso continuo en el que las bacterias empiezan a dañar el tejido y producen un retraso en la cicatrización. En esta etapa la concentración es $<10^5$ UFC/g (unidades formadoras de colonias por gramo de tejido)¹. Se cree que en esta fase las bacterias aún son susceptibles a antimicrobianos⁵, pero a partir de este momento se empieza a formar el denominado biofilm.

Por último, presenciáramos la Infección, tratándose de un aumento de número de microorganismos superando 10^5 UFC/g¹. La cicatrización es interrumpida y aparecen signos inflamatorios como por ejemplo aumento del exudado y cambio de olor o color del lecho de la herida⁶.

El biofilm es la forma de crecimiento fenotípica bacteriana que se define como conjunto de colonias bacterianas caracterizadas por excretar una matriz polimérica compuesta de

polisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Se forma a raíz de una bacteria que, tras detectar ya sea un estrés nutricional o ambiental, y encontrándose en una superficie acondicionada con moléculas orgánicas, se adhiere fuertemente a éstas. Entonces es cuando un cambio radical en el fenotipo hace que se exprese como biofilm⁷.

El biofilm está suponiendo un verdadero reto al que enfrentarse, ya que ralentiza el proceso de cicatrización de las heridas y en consecuencia las cronifica. Si el abordaje sobre la herida no es el correcto, es posible estancar el lecho de la lesión en un estado inflamatorio crónico, suponiendo así un mayor retraso en la cicatrización⁷.

En los últimos años se ha estudiado meticulosamente el biofilm y su abordaje, ya que existe escasa evidencia sobre estrategias realmente efectivas para eliminarlo⁸. Es cierto que existen estudios que demuestran la utilidad del desbridamiento previo para aumentar la efectividad de los tratamientos. El desbridamiento es una técnica que consiste en eliminar el tejido dañado, permitiendo y estimulado así la reepitelización y curación del tejido sano. Se puede realizar de forma quirúrgica, enzimática, de forma mecánica, autolítica y mediante terapia larval⁸. Según un estudio, tras la realización de un desbridamiento quirúrgico se logró eliminar el biofilm, tras 2 días comenzó a reemerger, y al tercer día ya se presenciaba un biofilm maduro. Esto indica que hay un margen tras el desbridamiento en el que las bacterias que comienzan a recolonizar, presentan susceptibilidad a tratamientos que podrían eliminarlas⁹. Por ello, es preciso combinar el desbridamiento con otras estrategias para evitar que el biofilm se reconstruya.

Sin embargo, existe escaso consenso sobre las estrategias más efectivas, ya que son diversos los motivos que hacen tan difícil combatir el biofilm⁹. Por un lado, a pesar de los avances tecnológicos, es complicado cultivar in vitro un ecosistema con las características del biofilm ya que cada comunidad desarrollada es única en cada individuo y herida¹⁰, lo que hace que in vivo sea también complicado de estudiar. Por ello, las técnicas de cultivo y el desarrollo de antimicrobianos se han basado principalmente en el estudio de bacterias más sencillas de cultivar; es decir, en forma planctónica^{7,10}, forma individual de la bacteria en la que sí es susceptible a antimicrobianos. Esto justificaría la inefectividad sobre el biofilm in vivo de tratamientos estandarizados derivados de tales estudios.

Además, la población de estas bacterias presenta a menudo heterogeneidad y versatilidad metabólica. Los biofilms contienen células en todas las etapas del ciclo de crecimiento, y pueden tratarse de diferentes cepas de bacterias, tanto aeróbicas como anaeróbicas⁹. Además, se ha observado que el biofilm estructuralmente está formado por al menos tres capas, y tal organización funciona de protección frente a las alteraciones del entorno¹⁰. Las bacterias de la base del biofilm son metabólicamente inactivas, en la parte media se regula la síntesis de ADN, que permite la diversidad genética, y en la superficie se encuentran las células metabólicamente activas, que pueden dispersarse en forma de célula individual generando infección¹. Teniendo en cuenta que, mayoritariamente, los antibióticos son efectivos únicamente frente a células metabólicamente activas, las bacterias en baja o nula actividad

metabólica se muestran resistentes y garantizan la supervivencia de la comunidad, lo que justificaría la difícil batalla existente con métodos convencionales que demuestran ser inefectivos⁷.

Asimismo, la resistencia antimicrobiana es un problema creciente en todo el mundo, y está obligando a investigar sobre diferentes estrategias innovadoras que sean realmente útiles. Si además, exponemos al biofilm a antibióticos que no son efectivos o en concentraciones insuficientes, estamos favoreciendo el aumento de tolerancia de las bacterias a los antibióticos. La exposición a éstos puede provocar fenotipos mucoides, que generan componentes adicionales a la matriz, por lo que derivará en la formación de biofilms más gruesos y más complicados de penetrar⁹.

Estas características del biofilm hacen que sea tan complicado dar con un tratamiento efectivo. Se trata de un problema que está generando creciente preocupación ya que la prevalencia del biofilm y heridas crónicas se encuentra en aumento. El Instituto Nacional de Salud de E.U. publicó recientemente que más del 60% de todas las infecciones microbianas son causadas por biofilms, y de igual manera se les atribuye el 60% de las infecciones nosocomiales, incrementando el tiempo de estancia hospitalaria, los costes económicos y la mortalidad². En otro estudio, después de analizar microscópicamente el material desbridado de 50 biopsias de heridas (úlceras por presión úlceras venosas y úlceras de pie diabético), se logró identificar biofilm en el 60% de ellas¹¹.

Para describir la magnitud del problema y partiendo de la asociación estadísticamente significativa entre biofilm y heridas crónicas, podemos recurrir a los estudios de prevalencia de heridas crónicas en los últimos años. Por un lado, el 1º Estudio Nacional de Prevalencia de Úlceras de Pierna en España realizado por GNEAUPP en el año 2002 reveló que la prevalencia total de úlceras de extremidad inferior en mayores de 14 años fue del 0,165% (0'89 por mil habitantes de úlceras venosas, 0'12 por mil habitantes de úlceras arteriales, 0,26 por mil habitantes de úlceras mixtas y 0,27 por mil habitantes de úlceras de pie diabético)¹². Las cifras de prevalencia de las UPP obtenidas en 2013 en todo el estado son: en hospitales en unidades de adultos 7,87%; en unidades pediátricas, 3,36%; en Centros Sociosanitarios, 13,41%; y en atención primaria, 0,44% entre mayores de 65 años y 8,51% entre usuarios en programas de atención domiciliaria¹³. Por otro lado, según un estudio realizado en los hospitales públicos del País Vasco, en el año 2012, la prevalencia de Úlceras por Presión al alta hospitalaria fue de 3,55%¹⁴.

Esta prevalencia se prevé que aumentará, teniendo en cuenta que la comorbilidad está directamente relacionada con la edad. El envejecimiento poblacional es un fenómeno real y en aumento progresivo; mientras que a día de hoy, las personas mayores de 65 años representan el 18%, se prevé que para el año 2025, este grupo de edad representará casi el 21%¹⁵. Además, la población anciana pertenece a un grupo especialmente vulnerable ya que presentan un sistema inmunodeficiente. Se sabe que la evolución de la herida dependerá no

solo de la capacidad de la bacteria para dañar sino también de la capacidad del hospedero para prevenirlo¹, así como de factores sistémicos y locales causantes de estas lesiones, y que alteran la cicatrización, así como la diabetes o insuficiencia venosa⁵.

Se estima que alrededor del 1-2% de la población en países desarrollados, padecerán una herida crónica en algún momento de su vida^{16,17}. Las heridas crónicas tienen un impacto significativo en la salud y calidad de vida no solo de los individuos sino también de sus familiares. Estas lesiones pueden provocar dolor, pérdida de funcionalidad y movilidad, o amputaciones, suponiendo una disminución de la calidad de vida por pérdida de autonomía, baja laboral, depresión, estrés y ansiedad, aislamiento social, e ingresos hospitalarios de duración prolongada¹⁷. Se sabe que las afectaciones crónicas son causantes de una percepción negativa sobre la calidad de vida del propio usuario. La calidad de vida y su relación con las heridas crónicas se puso de manifiesto en el Congreso del GNEAUPP y European Wound Management Association (EWMA) celebrado en 2002 en Granada, España, abordándolo como tema central¹⁸.

Por todo esto, el tratamiento de heridas de difícil cicatrización supone un elevado gasto económico de los recursos sanitarios. Se trata de un problema globalizado; en USA, por ejemplo, anualmente 6,5 millones de personas sufren heridas crónicas generando en el sistema sanitario costes mayores a 25 billones de dólares¹⁷. Mientras en España, el costo total de tratamiento de solo las úlceras por presión en un año es aproximadamente de 461 millones de euros, cerca del 5% del gasto sanitario anual¹⁹. De esta parte, el 15% lo representan el costo de apósitos y otros materiales para el abordaje a la herida, mientras que el 19% lo representan el costo del tiempo de enfermería, y el 45% del total lo representa el costo de las estancias extra en el hospital relacionadas con estas lesiones¹⁹.

Por todos estos motivos, es imprescindible que se analicen las estrategias más efectivas para combatir el biofilm. Un abordaje más eficaz contribuiría a la sostenibilidad del sistema sanitario, ya que significaría una reducción del coste sanitario, mediante el empleo de recursos de forma eficiente y justificada. Asimismo, la calidad de vida del usuario y su funcionalidad se conservarían positivamente.

El profesional de enfermería mediante una valoración continua mantenida en el tiempo es capaz de observar el progreso de la herida. No es fácil seleccionar el producto y material más adecuado, y para ello necesita información y recursos útiles que sin suficientes estudios de calidad no es posible ofrecer. La ausencia de protocolos y datos fiables generan inseguridad y frustración en el profesional de enfermería que no ve progreso en la cicatrización de la herida de un usuario. La ciencia evoluciona, así como la práctica enfermera, por lo que, si queremos garantizar unos cuidados de calidad es imprescindible actualizar nuestros conocimientos continuamente. Por ello, previendo una creciente prevalencia de heridas crónicas con biofilm, es preciso realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de analizar la efectividad de las estrategias actuales.

OBJETIVO DEL TFG

Analizar la efectividad de las estrategias terapéuticas actuales para combatir el biofilm en las heridas crónicas.

METODOLOGÍA

Con el propósito de dar respuesta al objetivo de este trabajo, realizamos una revisión crítica de la literatura sobre diferentes estrategias para combatir el biofilm en heridas crónicas teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de publicación: fuentes primarias (ensayos clínicos experimentales controlados y no controlados, estudios observacionales) y fuentes secundarias (revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica). Estarán disponibles en texto completo.
- Población: población pediátrica y adulta, de ambos sexos que presentaban heridas crónicas con biofilm colonizadas por cualquier tipo de bacteria. También se incluyeron estudios en mamíferos y estudios de biofilm in vitro.
- Antigüedad: publicaciones comprendidas entre los años 2013 y 2018. El biofilm se trata de un área de estudio en el que los resultados más relevantes han sido investigados en los últimos años, por lo que la información reciente nos garantiza una información actualizada.
- Idioma de publicación: español e inglés, idiomas que garantizaban la comprensión.

Y de exclusión:

- Tipos de estudio: estudios descriptivos, artículos de opinión, cartas al editor, literatura gris y que no se encuentren a texto completo.
- Población: Heridas agudas, otras pérdidas de continuidad de la piel, u otras áreas donde puede aparecer el biofilm; como en orificios de inserción de dispositivos médicos o alrededor de piezas dentarias²⁰. La etiología de este biofilm difiere del que aparece en heridas, por lo que las técnicas para tratarlo y prevenirlo son diferentes.
- Antigüedad: publicaciones anteriores al 2013.
- Idioma: aquellos que no estén ni en inglés ni en castellano.

Para realizar la búsqueda bibliográfica seguimos los siguientes pasos:

En primer lugar, tras definir el objetivo descompusimos el objetivo del trabajo, identificando los términos; y buscamos los sinónimos tanto en castellano como en inglés que posteriormente fueron traducidos al lenguaje controlado con los tesauros de las diferentes bases de datos consultadas (*Anexo 1*).

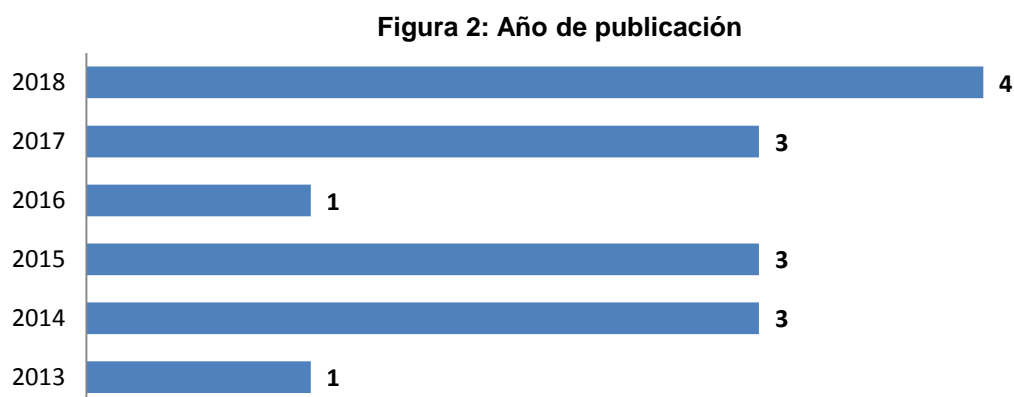
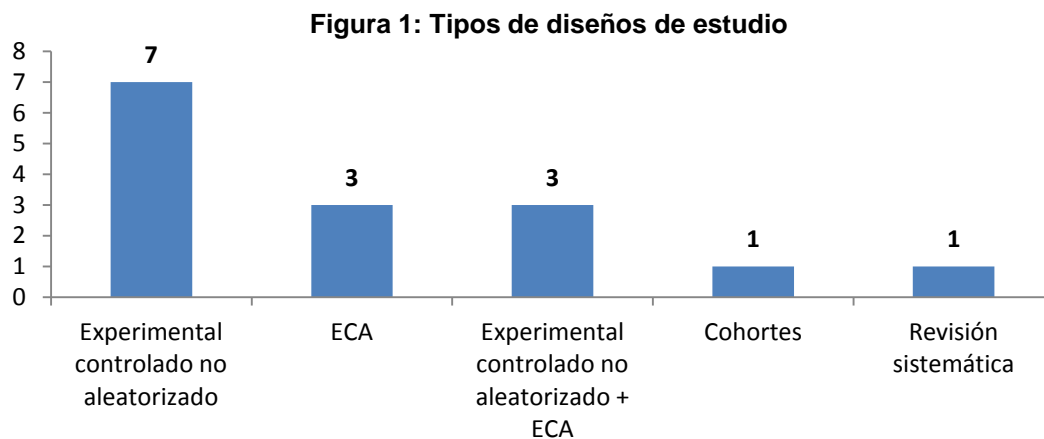
Construimos las ecuaciones de búsqueda mediante los operadores booleanos “AND” y “OR”, a partir de la combinación de las distintas palabras clave: *biofilm, wound healing, treatment, management, anti-bacterial agents, wound closure techniques, wound and injuries, wound infection, chronic ulcers, chronic wounds y non-healing wounds*. Estas ecuaciones de búsqueda se fueron afinando mediante limitadores de búsqueda: fecha de publicación (2013-2018) y abstract; para lograr una búsqueda más eficiente. También se especificó el idioma, siendo en español e inglés (*Anexo 2*). Realizamos 10 búsquedas en bases de datos tanto nacionales como internacionales, entre octubre de 2018 y marzo de 2019: 2 en Medline-Ovid, 1 en Cuiden, 2 en CINHAL y 5 en Cochrane.

El proceso de selección queda reflejado en un diagrama de flujo (*Anexo 3*). Tras una primera lectura rápida de abstract y título, desechamos aquellos que no tenían relación con el tema y objetivo, o aquellos repetidos en las bases de datos. Se obtuvieron un total de 64 artículos (32 en Medline, 6 en cuiden y 26 en CINHAL). En una segunda etapa, después de desechar aquellos artículos que no estaban disponibles a texto completo, seleccionamos un total de 57 artículos para una primera lectura. Realizamos búsquedas manuales de las cuales no obtuvimos artículos válidos. En la última fase, desechamos aquellos artículos que no cumplían criterios de inclusión/exclusión, y realizamos lectura crítica para determinar la calidad de los artículos restantes (*Anexo 4*). Finalmente, se seleccionaron un total de 15 artículos en esta revisión cuyos resultados más relevantes quedaron recogidos en una tabla (*Anexo 5*). De la lectura emergieron diferentes categorías, que dieron lugar a un árbol categorial (*Anexo 6*).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la presente revisión, como resultado del proceso de búsqueda hemos incluido un total de 15 estudios abarcando diseños de estudios experimentales controlados no aleatorizados, ECA, cohortes y revisión sistemática (*Figura 1*). Los estudios seleccionados están publicados entre los años 2013 y 2018, y cabe señalar que el mayor número están publicados en el último año (*Figura 2*).

El análisis de las estrategias para combatir el biofilm en heridas crónicas se presenta por las categorías: agentes surfactantes, plata, Terapia de Presión Negativa, grupos cuaternarios de amonio (pDADMAC), triptófano, cadexómero yodado, ultrasonidos de baja frecuencia y terapia fotodinámica, tanto in-vitro como in vivo.



Para analizar los efectos de las diferentes estrategias, los resultados de los estudios in vitro se centran en analizar datos cuantificables como la disminución de UFC/ml. Sin embargo, in vivo existen dificultades para medir el efecto directamente sobre la presencia del biofilm, por lo que existen otros indicadores intermedios o variables moduladoras basadas en el análisis histológico de la herida; como las tasas de cicatrización, y crecimiento de tejido de granulación y epitelización.

SURFACTANTES

Esta categoría agrupa los estudios que han explorado los productos surfactantes responsables de generar una alteración de la tensión superficial del biofilm localizado en el lecho de la herida.

En un estudio in vitro experimental controlado no aleatorizado (*Tabla 1*), un polímero surfactante demostró ser efectivo frente a biofilm con *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. El análisis estadístico encontró una disminución de UFC/ml estadísticamente significativa ($p < 0,05$) al emplear el polímero solo frente a no aplicar tratamiento alguno²¹. A la hora de analizar la disminución del metabolismo de las bacterias, analizaron cuatro grupos: grupo control, GC= sin tratar; y tres grupos experimentales, GE1= surfactante solo, GE2= antibiótico solo, y GE3= surfactante combinado con antibiótico. Tanto el GE1 como el GE3 disminuyeron el metabolismo de las bacterias de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Sin embargo, el grupo tratado solo con antibiótico no generó diferencias estadísticamente significativas ni con el GC ni el resto de grupos experimentales²¹.

Con el mismo diseño que el estudio anterior, Percival SL, et al. (*Tabla 1*) mostraron la efectividad del agente surfactante tanto aplicado solo como acompañado de antimicrobiano, en biofilm con diferentes cepas de bacterias. Cultivaron biofilms para demostrar la efectividad de un mismo agente surfactante tanto con antimicrobiano, 1% sulfadiacina argéntica, como sin él. El análisis mostró una diferencia estadísticamente significativa en UFC/ml al aplicar el surfactante con antimicrobiano frente al GC sin tratamiento ($p < 0,0001$)²². El polímero sin antimicrobiano tuvo un impacto menos potente pero estadísticamente significativo ($p < 0,02$)²².

Otro estudio experimental controlado no aleatorizado (*Tabla 2*), ex vivo sobre tejido porcino, arrojó los resultados que refuerzan la hipótesis de que el surfactante es capaz de combatir el biofilm, aumentando su potencia junto con antimicrobiano, 1% sulfadiacina argéntica²³. El primer día, demostró una disminución del UFC/ml significativamente mayor en GE con antimicrobiano ($p = 6 \times 10^{-5}$) frente al GE sin antimicrobiano. Concluyó que al tercer día de tratamiento, ambos tratamientos experimentales habían logrado desestructurar el biofilm con una diferencia estadísticamente significativa comparado con un GC sin tratamiento ($p < 0,003$)²³.

Los resultados de estos estudios experimentales in vitro reflejan que el polímero surfactante tiene efectos positivos sobre biofilm, viéndose aumentado el efecto acompañado de un antimicrobiano. No obstante, no realizaron análisis estadístico comparativo entre los grupos con antimicrobiano y sin él. También hay que tener en cuenta que los grupos control no reciben tratamiento alguno, por lo que es posible que en comparación, cualquier actuación sea más efectiva que no intervenir; por lo que haría falta más estudios que aseguren que los efectos positivos son concretamente por el agente surfactante.

Tabla 1: Estrategias in vitro – Efecto de los agentes surfactantes sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Das Ghatak P, et al. ²¹ 2018	24h de tratamiento en P. aeruginosa y S.aureus: GC: Sin tratar GE1: surfactante Plurogel ® solo GE2: Antibiótico solo GE3: surfactante Plurogel ® en combinación con antibiótico	<u>UFC/ml*</u> : - GC (>10 ¹⁰) vs GE1 (10 ⁶ -10 ⁸) (p<0,05) <u>Disminución del metabolismo:</u> - Menor en GC vs GE1 y GE3 (p<0,05) - GC vs GE2 (p>0,05)
Percival, SL, et al. ²² 2017	En S. aureus, MRSA, S. epidermidis, E. faecalis y P. aeruginosa: GC: sin tratamiento GE1: surfactante Plurogel ® sin antimicrobiano GE2: surfactante Plurogel ® con antimicrobiano 1% sulfadiazina argéntica	<u>Disminución UFC/ml**:</u> - modelo MBEC: Menor en GC vs GE1 (p<0,02) y GE2 (p<0,0001) - modelo CDC y filtro: Menor en GC vs GE1 y GE2 (p<0,0001)

* Unidad formadora de colonias; unidad de medida que se emplea para la cuantificación de bacterias

** No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

Tabla 2: Estrategias ex vivo – Efecto de los agentes surfactantes sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADO
Yang Q, et al. ²³ 2016	Durante 3 días en P. aeruginosa en piel porcina: GC: limpieza con gasa humedecida solo GE1: limpieza con gasa humedecida + gel surfactante Plurogel ® sin antimicrobiano GE2: limpieza con gasa humedecida + gel surfactante Plurogel ® con antimicrobiano 1% sulfadiazina argéntica	Día 1: <u>Disminución UFC/ml*</u> : - Menor en GC vs GE1 (p=0,03) y GE2 (p=8 × 10 ⁻⁸) - Menor en GE1 vs GE2 (p=6x10 ⁻⁵) <u>Presencia biofilm:</u> GEs y GC (p=0,35) Día 2: <u>Disminución UFC/ml*</u> : - Menor en GC vs GE1 (p=0,02) y GE2 (p=0,002) <u>Presencia biofilm:</u> - GEs y GC (p=0,1) Día 3: <u>Disminución UFC/ml*</u> : - Menor en GC vs GEs (p=4x10 ⁻⁹) - No presencia de biofilm en GEs, vs GC (p=0,003)

* No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

Con el fin de poder estudiar la efectividad de esta estrategia donde los resultados se aproximen más a reflejar la realidad, es necesario ver su aplicación in vivo. En este sentido, tras la lectura crítica solo encontramos un estudio de cohortes y un ECA que aportan datos sobre la efectividad de los surfactantes (Tabla 3).

Un estudio analítico de cohortes prospectivo, tras recoger tasas de cicatrización de las heridas, llegó a la conclusión de que el éxito no se podía atribuir completamente al gel surfactante con antimicrobiano, 1% de sulfadiacina argéntica²⁴. Diferentes factores podían ser motivo para alterar los resultados, como el tiempo de evolución de la herida, sus características o las comorbilidades de los participantes. Dependiendo de las características de la herida, existía heterogeneidad en los cuidados aplicados basándose en el criterio clínico del profesional. Por ejemplo, hubo heridas que precisaron tratamiento adicional con antibioterapia, desbridamiento mecánico por presencia de tejido necrótico, o compresión²⁴.

Un ECA encontró diferencias significativas ($p < 0,01$) a favor de las heridas tratadas con un gel surfactante con cloruro de benzalconio, demostrando mayor reducción del área de la herida y tasas de cicatrización²⁵. Sin embargo, al analizar el diseño de este estudio, se valoró la homogeneidad de los grupos en relación a las variables de confusión y se encontraron ciertas limitaciones. Respecto a la comorbilidad de los participantes, había un mayor número de participantes estadísticamente significativo en el GE con heridas de etiología isquémica²⁵, aspecto que podría alterar los resultados.

Tabla 3: Estrategias in vivo – Efecto de los agentes surfactantes sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADO
Zölß C, et al ²⁴ . 2014	<p>Previo a tratamiento con surfactante Plurogel ®+ antimicrobiano</p> <p>1% sulfadiacina argéntica: limpieza y desbridamiento (si precisa)</p> <p>Cura diaria, si evolución favorable c/x días, hasta 1 vez/semana</p> <p>184 pacientes (46 abandonos)</p>	<p>Disminución de área >75% = significativo</p> <p>TOTAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 124 (67,4%) cicatrizaron - 25 (13,6) en progreso favorable de cicatrización - 35 (19%) cambiaron tto
Kim D, et al ²⁵ . 2018	<p>12 semanas de tratamiento:</p> <p>GC: 21 heridas → antimicrobiano de amplio espectro</p> <p>GE: 22 heridas → gel surfactante de cloruro de benzalconio BlastX ®</p>	<p><u>Reducción del área de la herida:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - GC: 15%; GE: 72% ($p < 0,01$) <p><u>Heridas cicatrizadas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - GC: 16%; GE: 52% ($p < 0,01$)

En resumen podemos decir que los surfactantes tienen el poder de combatir el biofilm in vitro ya que tiene efecto en el descenso y disminución de la carga bacteriana. Sin embargo, este efecto no lo podemos trasladar directamente a la práctica clínica ya que este impacto puede verse modificado cuando se tienen en cuenta factores como el exudado, tamaño de la herida, o comorbilidades del afectado por los que a menudo son necesarios tratamientos concomitantes. Recogiendo los resultados de los estudios in vivo, sí dan evidencia de que los productos surfactantes contribuyen a la reducción de la herida y a su cicatrización, por lo que se puede considerar que tienen efecto en combatir el biofilm.

PLATA

En esta categoría agrupamos los productos que presentan nanopartículas de plata (AgNPs), y los productos que contienen directamente Ag en forma de iones, Ag⁺. Encontramos dos estudios in vitro (*Tabla 4*) y uno in vivo (*Tabla 5*).

En un estudio in vitro experimental controlado no aleatorizado de Velázquez-Velázquez et al., compararon apósitos con diferentes concentraciones de Ag frente a apósitos sin este componente, demostrando una reducción mayor estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de colonias viables del biofilm a favor del apósito con plata²⁶. Además, mostró que los niveles de concentración de AgNPs (125ppm, 250ppm, 500ppm, 1000ppm) están proporcionalmente relacionados con la efectividad, encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la reducción de colonias viables del biofilm a partir de 250ppm²⁶.

Con el mismo diseño que el estudio anterior, N. Desroche, et al. arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre apósito de plata UrgoClean Ag®, mismo apósito sin plata UrgoClean® y un apósito no absorbente neutro UrgoTul®²⁷. UrgoClean Ag®, demostró una disminución de células viables del biofilm estadísticamente significativa ($p < 0,01$) el primer día de tratamiento frente al GC sin tratamiento²⁷. A partir del día 2, la diferencia se mantuvo estadísticamente significativa ($p < 0,05$). UrgoClean® generó diferencias estadísticamente significativas hasta el día 2 frente al GC, y posteriormente no demostró efecto anti-biofilm²⁷.

En base a estos resultados de estudios in vitro, podemos concluir que las nanopartículas de plata tienen un efecto antibiofilm; es decir, es capaz de quebrantar la barrera superficial del biofilm, y permite alcanzar las capas más profundas. Sin embargo, una de las limitaciones de estudio es que se aísla cada cepa de bacteria y se estudian por separado; mientras que en una herida pueden convivir diferentes cepas. Los resultados de estos estudios in vitro hay que constatarlo con estudios in vivo para acercarnos más a la realidad.

Un ECA llevado a cabo por Seth AK, et al. comparó in vivo la efectividad Aquacel Ag+® y Aquacel®, frente otro apósito portador de un antimicrobiano identificado como GC, Telfa AMD® + Polihexametileno biguanida. Los resultados arrojaron que Aquacel Ag+® mostró menor carga bacteriana ($p < 0,05$), y mayor capacidad de cicatrización ($p < 0,05$), que los otros dos grupos. Sin embargo, entre el GC y Aquacel® no hubo diferencias significativas²⁸. Es importante resaltar que en el diseño de este estudio, en el GC se empleó un apósito con antimicrobiano, por lo que la comparación se realiza entre dos apósitos con potencialidad de combatir el biofilm. Así es que, los resultados a favor del Aquacel Ag+®, demostraron mayor evidencia de la plata como agente capaz de combatir el biofilm.

Recogiendo los datos arrojados por estos estudios, podemos constatar que la plata es capaz de combatir el biofilm. No obstante, teniendo en cuenta que solo disponemos de un estudio in vivo, sería necesaria más investigación que refuerce la hipótesis de que la plata ayuda a combatir el biofilm.

Tabla 4: Estrategias in vitro – Efecto de la plata sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Velázquez- Velázquez JL, et al ²⁶ . 2015	P. aeruginosa - GCA: 100% algodón sin AgNP - GE1A: AgNP 125ppm* - GE2A: AgNP 250ppm - GE3A: AgNP 500ppm - GE4A: AgNP 1000ppm - GCB: 50% algodón, 50% nylon sin AgNP - GE1B: AgNP 125ppm - GE2B: AgNP 250ppm - GE3B: AgNP 500ppm - GE4B: AgNP 1000ppm	<u>Reducción log^{**}: ***</u> - Mayor en GEAs vs GCA (p<0,05) - Mayor en GE2B, GE3B, GE4B vs GCB (p<0,05) - No diferencias GE1B vs GCB
Desroche N, et al ²⁷ . 2016	MRSA - GC: Sin tratamiento - GE1: apósito de plata UrgoClean Ag ® - GE2: mismo apósito sin plata UrgoClean ® - GE3: apósito no absorbente neutro UrgoTul ®	GC mantenido en M:10 ⁸ UFC/ml <u>GE1 disminución UFC/ml*:</u> - Día 1: mayor vs GC (p<0,01) - A partir del día 2 (p<0,05) - Efecto antibiofilm durante 7 días. <u>GE2 disminución UFC/ml*:</u> - Día 1: mayor vs GC (p<0,01) - Día 2 (p<0,05) - Propiedades mecánicas de absorción hasta día 2, después el biofilm se adapta. <u>GE3 vs GC:</u> No efectos.

* Partes por millón; unidad de medida con la que se mide la medida concentración

** El crecimiento bacteriano se muestra como log(núm) donde núm es el número de colonias con actividad reproductora por mL

*** No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

Tabla 5: Estrategias in vivo – Efecto de la plata sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Seth AK, et al ²⁸ . 2014	P. aeruginosa en 12 conejos con 6 heridas en c/oreja: GC: Telfa AMD ® + Polihexametileno biguanida GE1: Aquacel ® (sin plata) GE2: Aquacel Ag+ ®	<u>Disminución UFC/herida*:</u> - GC vs GE1 (p>0,05) - Menor en GC vs GE2 DPI 10** y DPI 12 (p<0,05) - Menor en GE1 vs GE2 DPI 10 y DPI 12 (p<0,05) <u>Análisis histológico DPI 12:</u> <u>Ausencia tejido granulación y epitelial</u> - GC vs GE1 (p>0,05) - Mayor en GC vs GE2 (p<0,05) - Mayor en GE1 vs GE2 (p<0,05) <u>Tejido granulación-epitelial regenerado</u> - GC vs GE1 (p>0,05) - Menor en GC vs GE2 (p<0,05) - Menor en GE1 vs GE2 (p<0,05)

*No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

** DPI: Día Post-Intervención

TERAPIA DE PRESIÓN NEGATIVA (TPN)

Esta categoría agrupa los estudios con terapia de presión negativa, o de vacío, que consiste en realizar una cura mediante la colocación de una esponja de poliuretano, tanto con plata como sin plata para un mejor control de la carga bacteriana de las heridas tratadas.

Encontramos dos estudios experimentales controlados no aleatorizados que han aportado evidencia sobre el impacto de la presión negativa in vitro (*Tabla 6*). El estudio de Ćirković I, et al. defiende que aplicar una presión negativa de -125mmHg tiene un efecto antibiofilm estadísticamente significativo frente a un GC sometido a presión atmosférica²⁹. Estos resultados fueron estadísticamente significativos a favor de la presión negativa en cepa1 ($p<0,01$), cepa2 ($p<0,01$) y cepa3 ($p<0,05$) de MRSA. Asimismo, demostró que el efecto reflejado a los 3 días de cambiar el apósito era más favorable que al prolongar el tiempo a 6 días presentando una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,01$)²⁹.

El estudio de Guoqi W, et al. mostró el efecto de la presión negativa sobre el biofilm a partir de una presión negativa de -125mmHg ($p<0,05$) y de -200mmHg ($p<0,0001$) frente al GC sometido a presión atmosférica³⁰. Este mismo estudio replicó el experimento in vivo (*Tabla 7*) con presión negativa de -125mmHg en heridas con biofilm con *P. aeruginosa* en conejos. Los resultados arrojaron una diferencia estadísticamente significativa frente al GC tras el día 10 ($p<0,05$) desde el que se generó el biofilm. La formación de epitelio y tejido de granulación se vio incrementada en el grupos experimental frente al GC con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,01$). Del mismo modo, a partir del día 8, ya se manifestó un porcentaje de área cicatrizada de las heridas significativa ($p<0,01$)³⁰.

Podemos decir que nos encontramos ante un tratamiento nuevo y poco conocido, dado que solo hemos encontrado dos estudios del año 2018. Analizando los resultados de los estudios sobre la Terapia de Presión Negativa, parece tener efectos positivos al combatir contra el biofilm y en el favorecimiento de la cicatrización con presiones negativas superiores a -125 mmHg.

Tabla 6: Estrategias in vitro – Efecto de la Terapia de Presión Negativa sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADO
Ćirković I, et al ²⁹ . 2018	TPN en 3 cepas MRSA: - GC: sin tratamiento (presión atm) - GE: -125mmHg	<u>Efecto antibiofilm:</u> - GC vs Cepa1 y cepa2 ($p<0,01$), y cepa3 ($p<0,05$) - Cambio de apósito a los 3 días, mayor efecto que a los 6 días ($p<0,01$)
Guoqi W, et al ³⁰ . 2018	TPN en <i>P. aeruginosa</i> : GC: sin tratamiento (presión atm) GE1:-75mmHg GE2: -125mmHg GE3:-200mmHg	<u>Efecto inhibitorio de formación de biofilm:</u> - GC vs GE1 ($p>0,05$) - GC vs GE2 ($p<0,05$) - GC vs GE3 ($p<0,0001$)

Tabla 7: Estrategias in vivo – Efecto de la Terapia de Presión Negativa sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADO
Guoqi W, et al ³⁰ .	TPN en 22 conejos, 264 heridas de P. aeruginosa:	<u>Disminución UFC/herida:</u> - GC: M: 10^4 - 10^7 - GC vs GE DPI6 y DPI8 ($p>0,05$)
2018	GC: sin tratamiento (presión atm) GE: -125mmHg	- Mayor en GE vs GC: - DPI 10: $p<0,05^*$ - DPI 12 y 14: $p<0,001^*$
		<u>Análisis histológico:</u> - Formación de epitelio y tejido de granulación menor en GC vs GE ($p<0,01$) - Reducción de la herida menor en GC vs GE ($p<0,001$)
		<u>Área cicatrizada %:</u> Mayor en GE vs GC: - DPI 8 ($p<0,01$) - DPI 10 ($P<0,001$) - DPI 12 ($P<0,01$) - DPI14 ($P<0,001$)

* No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

Además de las terapias ya mencionadas, también hemos incluido otras estrategias que son los apósitos de poliuretano con grupos cuaternarios de amonio (pDADMAC), apósitos y gel de cadexómero yodado, triptófano, ultrasonidos de baja frecuencia y terapia fotodinámica. Las mencionamos a pesar de que únicamente hemos encontrado un estudio de cada ya que debido a su rigor metodológico los consideramos relevantes.

GRUPOS CUATERNARIOS DE AMONIO (PDADMAC)

Los grupos cuaternarios de amonio son empleados por su efecto antibactericida, y en esta categoría solo se recoge un estudio experimental controlado no aleatorizado realizado por Tran PL. et al, in vitro (Tabla 8). Lograron resultados a favor de los grupos cuaternarios de amonio para combatir biofilms formados por S. aureus, P. aeruginosa y Acinobacter baumannii. En ellos vieron una reducción de la carga bacteriana estadísticamente significativa frente al GC sin tratamiento, $p=0.0015$, $p=0.0044$ y $p=0.0001$ respectivamente³¹.

Tabla 8: Estrategias in vitro – Efecto de los grupos cuaternarios de amonio sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Tran PL, et al ³¹ .	Grupos cuaternarios de amonio (pDADMAC) en S aureus, P aeruginosa y Acinobacter baumannii:	<u>Reducción UFC/cm².*</u> - S. aureus: menor GC vs GE ($p=0.0015$) - P. aeruginosa: menor GC vs GE ($p=0.0044$) - Acinobacter baumannii: menor GC vs GE ($p<0.0001$)
2014	GC: Sin tratamiento GE: pDADMAC	

*No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

CADEXÓMERO YODADO

En esta categoría analizamos un estudio en el que se investiga in vitro (*Tabla 9*) e in vivo (*Tabla 10*). En este estudio experimental controlado no aleatorizado, los resultados reflejaron la efectividad del cadexómero yodado tanto impregnado en apósito como en gel, en la reducción de la carga bacteriana in vitro. Demostraron diferencias estadísticamente significativas sobre biofilm de *P. aeruginosa* y *S. aureus*, frente a un GC tratado únicamente con un apósito húmedo ($p < 0,01$)³². También, tras compararlo con apósitos de plata, Aquacel Ag+® y Aquacel Ag®, el cadexómero yodado demostró mayor efectividad, disminuyendo la carga de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Frente a biofilm MRSA, el cadexómero yodado demostró efectividad con mayor poder estadístico ($p < 0,0001$), frente al GC y apósitos de plata³². Cabe destacar que este estudio emplea un modelo de cultivo in vitro que simula exudado de una herida, por lo que permite unos resultados más próximos a reflejar la realidad.

Al mismo tiempo, el este estudio fue replicado mediante ECA in vivo con biofilm de MRSA, confirmando los resultados obtenidos in vitro, y concluyendo que el cadexómero yodado tiene un efecto antibacteriano más potente significativo ($p < 0,0001$) comparado con el GC y la plata³².

A pesar de tratarse de un único estudio sobre esta estrategia, se han estudiado y comparado diferentes grupos con efecto antibiofilm, por lo que se ve que se trata de una investigación de mayor complejidad. Los resultados plasmados concluyen que el cadexómero yodado presenta habilidad para reducir las colonias de bacterias viables y su actividad metabólica, por lo que se podría concluir que es capaz de combatir el biofilm.

Tabla 9: Estrategias in vitro – Efecto del cadexómero yodado sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Fitzgerald DJ, et al ³² . 2016	Cadexómero yodado (CI) en <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y MRSA: - GC: sin medicar, apósito húmedo - GE: resto de tratamientos CI gel CI apósito HS: AQUACEL™ Ag® sHS: AQUACEL™ Ag+®	<u><i>P. aeruginosa</i> y <i>S. aureus</i> 24h:</u> Log reducción: - GC vs CI gel y CI apósito (>9log) ($p < 0,01$) - Menor GC vs Hs y sHS ($p < 0,01$)* <u>Modelo drip-flow (simula exudado) 24h</u> Log reducción: - sHS vs CI gel y CI apósito (>5log) ($p < 0,01$) - GC vs sHS ($p > 0,05$)* <u>MRSA 24h:</u> Log reducción: - GC y sHS vs CI gel y CI apósito (>7log) ($p < 0,0001$) - sHS vs GC ($p = 0,55$) <u>MRSA viabilidad metabólica:</u> - CI gel y CI apósito redujo 70%; vs GC ($p < 0,0001$) - sHS < 30% de reducción - vs GC ($p > 0,1$) - menor impacto vs CI ($p < 0,05$)

*No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

Tabla 10: Estrategias in vivo – Efecto del cadexómero yodado sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Fitzgerald DJ, et al. ³² 2016	2 heridas con biofilm MRSA, una en cada lado del dorso de ratones - GC: gasa húmeda - GE: - CI gel - SHS	<u>MRSA 48h log reducción*</u> : - sHS mayor efecto vs GC ($p<0,0001$) - CI gel mayor efecto vs sHS, GC ($p<0,0001$)

*No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

TRIPTÓFANO

En esta categoría también solo encontramos un estudio acerca del triptófano, en el que se plantea la hipótesis de que el triptófano en forma de aminoácido desestabiliza la interacción entre las proteínas y la matriz, lo que conlleva a una interrupción en la barrera del biofilm³³. Este estudio experimental controlado no aleatorizado, arrojó diferencias estadísticamente significativas in vitro (*Tabla 11*) al emplear en el GE 10mM de triptófano en biofilm de *P. aeruginosa* frente a un GC sin tratamiento; viéndose una inhibición del crecimiento del biofilm estadísticamente mayor en el GE comparado con el GC ($p<0,001$)³³. Otro indicador que refuerza estos resultados fue la cifra mayor estadísticamente significativa de la lectina (polisacárido presente en biofilm) en el GC frente al experimental ($p<0,05$)³³. Del mismo modo que en el estudio de la anterior categoría mencionada, también se llevó a cabo esta intervención in vivo (*Tabla 12*), detectando que en el 9º día de tratamiento, el GE manifestaba una carga bacteriana menor, siendo significativa frente al GC ($p<0,05$)³³.

Tabla 11: Estrategias in vitro – Efecto del triptófano sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Brandenburg KS, et al. ³³ 2015	<i>P. aeruginosa</i> : GC: sin triptófano GE: 10 mM D-/L-triptófano	Inhibición crecimiento biofilm: - Menor en GC vs GE ($p<0,001$) Presencia de biofilm: - Mayor en GC vs GE ($p<0,05$) Lectina (polisacárido en biofilms): - Cantidades mayores en GC vs GE ($p<0,05$)

Tabla 12: Estrategias in vivo – Efecto del triptófano sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Brandenburg KS, et al. ³³ 2015	Tratamiento 9 días, control a los 0, 3, 6, 9; en 20 conejos, biofilm <i>P. aeruginosa</i> : GC: sin tratamiento GE: 10mM D-L triptófano	- GE 35% cicatrizaron - GC ninguno cicatrizó <u>Disminución UFC/herida*</u> : - Menor en GC vs GE en el 9º día ($p<0,05$)

* No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

ULTRASONIDOS DE BAJA FRECUENCIA

Seth AK, et al. en un ECA in vivo (*Tabla 13*), estudiaron la eficacia de ultrasonidos de baja frecuencia sobre biofilms de *P. aeruginosa* tanto como tratamiento diario, como alterno; y demostraron efectividad en la reducción de la carga bacteriana a los 12 días de tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas frente a un GC sin tratamiento; $p < 0,05$ y $p < 0,01$ respectivamente³⁴.

Tabla 13: Estrategias in vivo – Efecto de ultrasonidos de baja frecuencia sobre el biofilm

AUTOR Y AÑO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Seth AK, et al. ³⁴ 2013	Ultrasonidos de baja frecuencia (NLFU) durante 3 minutos en 13 conejos, 6 heridas c/oreja de <i>P. aeruginosa</i> : GC: sin tratamiento GE1: NLFU c/día GE2: NLFU días alternos	<u>Disminución UFC/herida DPI 12*</u> : - Menor en GC vs GE1 ($p < 0,05$) - Menor en GC vs GE2 ($p < 0,01$) <u>Análisis histológico POD12:</u> <i>Ausencia tejido granulación y epitelial</i> - Mayor en GC vs GE2 ($p < 0,001$) - Mayor en GC vs GE1 ($p < 0,05$) <i>Tejido granulación-epitelial regenerado</i> - Menor en GC vs GE2 ($p < 0,01$) - Menor en GC vs GE1 ($p < 0,05$)

* No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

TERAPIA FOTODINÁMICA

La revisión sistemática de Percival SL, et al. llegó a la conclusión de que la terapia fotodinámica es capaz de erradicar el biofilm³⁵. No obstante, la mayoría de estudios acerca de esta terapia han sido llevados a cabo in vitro, por lo que es cuestionable aún la efectividad que pueda tener in vivo. Además, también existe desconocimiento sobre la relación entre las dosis y citotoxicidad que pueda generar; por lo que podemos concluir que aún queda amplio campo de estudio especialmente in vivo que garantice efectos beneficiosos de la terapia fotodinámica para combatir el biofilm.

Estos últimos estudios mencionados acerca de los grupos cuaternarios de amonio, cadexómero yodado, triptófano, ultrasonidos de baja frecuencia, y terapia fotodinámica, presentan la característica común de que solo hemos podido encontrar un único estudio. Esto significa que no es posible llegar a unas conclusiones claras acerca de la efectividad de las mismas para combatir el biofilm.

CONCLUSIONES

El objetivo de esta revisión de la literatura es encontrar evidencias sobre la efectividad de diferentes estrategias para combatir el biofilm en heridas crónicas. Hemos analizado las siguientes estrategias: agentes surfactantes, plata, Terapia de Presión Negativa, cadexómero yodado, triptófano y terapia fotodinámica tanto in vitro como in vivo, mientras que los grupos cuaternarios de amonio han sido in vitro, y los ultrasonidos de baja frecuencia in vivo únicamente. Los resultados recogidos tras el análisis de los estudios tanto in vitro como in vivo muestran evidencia acerca de la efectividad de todas las categorías para combatir el biofilm; e in vivo se ha podido ver mejoría en la cicatrización.

En lo que respecta a los surfactantes, podemos decir que demuestran capacidad para combatir el biofilm. Se ha demostrado que son capaces de solubilizar moléculas de diferentes características presentes en la herida contaminada, atribuyéndoles así la capacidad de limpiar y remover tejido desvitalizado, así como de combatir el biofilm²². Esto significaría que el surfactante es capaz de alcanzar en la estructura del biofilm la capa más profunda. Siendo éste un argumento de peso que garantiza su efectividad y teniendo en cuenta que se trata de la estrategia con más estudios recientes, su uso en la práctica clínica es recomendable.

En relación a la plata, ésta también es capaz de combatir el biofilm. Sin embargo, en este caso encontramos controversia ya que hay autores que opinan que la plata provoca citotoxicidad y complicaciones²⁶, y otros defienden que la cantidad total de plata en estos apósitos es insuficiente para desarrollar alguna patología sobre el paciente³⁶. Por ello, quedaría labor de investigación que analice no solo sus efectos positivos, sino también sus posibles efectos adversos.

La Terapia de Presión Negativa ha resultado ser efectiva para enfrentarse al biofilm y acelerar la cicatrización. Se trata de un sistema que permite mejorar el flujo sanguíneo sobre la zona de la herida, acelerando la aparición de tejido de granulación y rellenando espacios al mismo tiempo que evacúa el exudado de la herida³⁷. Podemos llegar a la conclusión de que esta terapia está indicada especialmente en aquellas heridas en las que la ausencia de tejido es extensa y existe exudado que precisa ser retirado para que no entorpezca la cicatrización.

A falta de estudios que comparen las tres medidas, no podemos decir cuál de ellas es la más efectiva, pero sí podemos decir que al disponer de varios estudios recientes, se tratan de las estrategias más indicadas para trasladarlas a la práctica con la finalidad de combatir el biofilm. No podemos dar conclusiones sobre la efectividad del resto de métodos que son los grupos cuaternarios de amonio, cadexómero yodado, triptófano, ultrasonidos de baja frecuencia y terapia fotodinámica, dado que hemos encontrado escasa investigación.

Al aplicar una estrategia y justificar su efectividad, debemos tener presente que quizás no exista una estrategia mejor que otra; sino que, para poder garantizar el éxito en la eliminación

del biofilm sea necesario la combinación de varias estrategias acompañado de buen criterio profesional. La elección del tratamiento estará orientada por factores que afectan en la curación de la lesión, como la indicación del tratamiento, la habilidad del profesional para identificar la fase de colonización crítica y presencia del biofilm, las características de la herida a tratar, o la pluripatología de la persona afectada.

Limitaciones y líneas futuras de investigación

Los resultados de esta revisión están circunscritos por las limitaciones de las propias investigaciones. Los experimentos in vitro permiten la estandarización de la aplicación del tratamiento sin alteraciones externas o controversias éticas. Las heridas presentan unas condiciones complicadas de replicar in vitro, como la generación de exudado, vascularización, o presencia de células que participan en la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Por tanto, es necesario que se investigue más in vivo para poder garantizar su efectividad en un contexto real.

Todas estas opciones precisan ser estudiadas más exhaustivamente, especialmente aquellas en las que se ha llevado a cabo un único estudio. El hecho de que exista escasa investigación puede deberse a que el material necesario para llevar a cabo los estudios implica muchos recursos económicos. En los estudios seleccionados, estas técnicas han demostrado ser efectivas para combatir el biofilm, por lo que sería interesante proponerlas e impulsarlas como líneas futuras de investigación de cara a poder trasladarlas a la práctica.

Los esfuerzos han de dirigirse a seguir investigando sobre las diferentes estrategias disponibles para combatir el biofilm con el fin de ayudar en la toma de decisiones de las enfermeras, pudiendo emplear cada estrategia con criterio y conociendo sus efectos. Además, disponer de información de calidad puede favorecer un efecto positivo en la calidad de vida de los usuarios, evitando la prolongación del proceso de cicatrización y el impacto negativo que conlleva como el dolor, falta de autonomía, incapacidad laboral o incluso pérdida de algún miembro. En consecuencia, desde una perspectiva más amplia, una elección desacertada puede suponerle al sistema sanitario un incremento en gastos de recursos materiales, personales y tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castrillón Rivera LE, Palma Ramos A, Padilla Desgarenes MC. Interferencia de las biopelículas en el proceso de curación de heridas. *Dermatología Rev Mex.* 2011; 55 (3): 127-139.
2. Herrera Mendoza MT. El papel del biofilm en el proceso infeccioso y la resistencia. *Rev Nova.* 2004; 2 (2): 1-108.
3. García Fernández FP, Soldevilla Ágreda JJ, Pancorbo Hidalgo PL, Verdú Soriano J, López Casanova P, Rodríguez Palma M. Qué no hacer en heridas crónicas. Recomendaciones basadas en la evidencia. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP N° XIV. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2018.
4. García Fernández FP, López Casanova P, Segovia-Gómez T, Soldevilla Ágreda JJ, Verdú Soriano J. Unidades Multidisciplinares de Heridas Crónicas: Clínicas de Heridas. Serie Documentos de Posicionamiento GNEAUPP nº 10. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2012.
5. European Wound Management Association (EWMA). Position document: Identifying criteria for wound infection. London: MEP Ltd, 2005.
6. Principios de las mejores prácticas: La infección de las heridas en la práctica clínica. Consenso internacional. London: MEP Ltd, 2008.
7. Unión Mundial de Sociedades de Cicatrización de Heridas (World Union of Wound Healing Societies, WUWHS), Congreso de Florencia, Documento de Posición. Tratamiento del biofilm. *Wounds International* 2016.
8. Gompelman M, van Asten SA, Peters EJ. Update on the Role of Infection and Biofilms in Wound Healing: Pathophysiology and Treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2016; 138 (3): 61-70.
9. Omar A, Wright JB, Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial Biofilms and Chronic Wounds. *Microorganisms.* 2017; 5(1): 9.
10. Nazar J. Biofilms bacterianos. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2007; 67: 61-72.
11. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Rep Reg.* 2008; 16: 37-44.
12. García Fernández FP, López Casanova P, Segovia-Gómez T, Soldevilla Ágreda JJ, Verdú Soriano J. Unidades Multidisciplinares de Heridas Crónicas: Clínicas de Heridas. Serie Documentos de Posicionamiento GNEAUPP nº 10. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2012.
13. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Torra i Bou JE, Verdú Soriano J, Soldevilla-Agreda JJ. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013: 4º Estudio Nacional de Prevalencia. *Gerokomos.* 2014; 25(4): 162-170.

14. Blanco Zapata RM, López García E, Quesada Ramos C, García Rodríguez MR. GUÍA DE RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA EN PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS POR PRESIÓN EN ADULTOS. Osakidetza 2015.
15. Pérez Díaz J. El envejecimiento de la población española. Rev Investigación y Ciencia. 2010; 34-42.
16. Kirketerp-Møller K, Jensen P, Fazli M, Madsen KG, Pedersen J, Moser C, et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. J Clin Microbiol. 2008; 46: 2712–2722.
17. Järbrink K, Ni G, Sönnnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. Syst rev. 2016; 5(1): 152.
18. González-Consuegra RV, Verdú J. Calidad de vida relacionada con heridas crónicas. Gerokomos. 2010; 21(3): 131-139.
19. Soldevilla Agreda J, Torra i Bou JE, Posnett J, Verdú Soriano J, San Miguel L, Mayan Santos JM. The burden of pressure ulcers in Spain. WOUNDS. 2007; 19 (7): 201-206.
20. Lasa I, Del Pozo JL, Penadés JR, Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. Anales Sis San Navarra. 2005; 28 (2): 163-175.
21. Das Ghatak P, Mathew-Steiner SS, Pandey P, Roy S, Sen CK. A surfactant polymer dressing potentiates antimicrobial efficacy in biofilm disruption. SCient Rep. 2018; 8(1): 873.
22. Percival SL, Mayer D, Salisbury AM. Efficacy of a Surfactant-based Wound Dressing on Biofilm Control. Wound Rep and Reg. 2017; 25(5): 767-773.
23. Yang Q, Larose C, Della Porta AC, Schultz GS, Gibson DJ. A surfactant-based wound dressing can reduce bacterial biofilms in a porcine skin explant model. Int Wound J. 2017; 14(2): 408-413.
24. Zölß C, Cech JD. Efficacy of a new multifunctional surfactant-based biomaterial dressing with 1% silver sulphadiazine in chronic wounds. Int Wound J. 2014; 13(5): 738-743.
25. Kim D, Namen W, Moore J, Buchanan M, Hayes V, Myntti MF, et al. Clinical assessment of a biofilm-disrupting agent for the management of chronic wounds compared with standard of care: A therapeutic approach. Wounds. 2018; 30(5): 120-130.
26. Velázquez-Velázquez JL, Santos-Flores A, Araujo-Meléndez J, Sánchez-Sánchez R, Velasquillo C, González C, et al. Anti-biofilm and cytotoxicity activity of impregnated dressings with silver nanoparticles. Mat Sci and Engin C. 2015; 49: 604–611.
27. Desroche N, Dropet C, Janod P, Guzzo J. Antibacterial properties and reduction of MRSA biofilm with a dressing combining polyabsorbent fibres and a silver matrix. Jour Wound Care. 2016; 25(10): 577-584.

28. Seth AK, Zhong A, Nguyen KT, Hong SJ, Leung KP, Galiano RD, et al. Impact of a novel, antimicrobial dressing on in vivo, *Pseudomonas aeruginosa* wound biofilm: Quantitative comparative analysis using a rabbit ear model. *Wound Rep and Reg* 2014; 22: 712-719.
29. Ćirković I, Jocić D, Božić DD, Djukić S, Konstantinović N, Radak D. The Effect of Vacuum-Assisted Closure Therapy on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Wound Biofilms. *Adv Skin Wound Care*. 2018; 31 (8): 361-364.
30. Guoqi W, Zhirui L, Song W, Tongtong LI, Lihai Z, Licheng Z, et al. Negative pressure wound therapy reduces the motility of *Pseudomonas aeruginosa* and enhances wound healing in a rabbit ear biofilm infection model. *Anton van Leeuw* 2018; 111: 1557–1570
31. Tran PL, Hamood AN, Souza A, Schultz G, Liesenfeld B, Mehta D, et al. A study on the ability of quaternary ammonium groups attached to a polyurethane foam wound dressing to inhibit bacterial attachment and biofilm formation. *Wound Rep and Reg* 2015; 23: 74-81.
32. Fitzgerald DJ, Renick PJ, Forrest EC, Tetens SP, Earnest DN, McMillan J, et al. Cadexomer iodine provides superior efficacy against bacterial wound biofilms in vitro and in vivo. *Wound Rep and Reg* 2017; 25(1): 13-24.
33. Brandenburg KS, Calderon DF, Kierski PR, Brown AL, Shah NM, Abbott NL, et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on wound dressings. *Wound Rep and Reg*. 2015; 23(6): 842-854.
34. Seth AK, Nguyen KT, Geringer MR, Hong SJ, Leung KP, Mustoe TA, et al. Noncontact, low-frequency ultrasound as an effective therapy against *Pseudomonas aeruginosa*-infected biofilm wounds. *Wound Rep and Reg*. 2013; 21(2): 266-74.
35. Percival SL, Suleman L, Francolini I, Donelli G. The effectiveness of photodynamic therapy on planktonic cells and biofilms and its role in wound healing. *Future Microbiol*. 2014; 9(9): 1083-1094.
36. Consenso Internacional. Uso adecuado de los apósitos de plata en las heridas. Consenso del grupo de trabajo de expertos. *Wounds International*, 2012.
37. Buendía Pérez J, Vila Sobral A, Gómez Ruiz R, Qiu Shao SS, Marré Medina D, Romeo M, et al. Tratamiento de heridas complejas con terapia de presión negativa: Experiencia en los últimos 6 años en la Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona (España). *Cir. plást. iberolatinoam*. 2011; 37(1): S65-S71.

ANEXOS

Anexo 1: Tabla de sinónimos, palabras claves, tesauros

Objetivo de búsqueda: evaluar la efectividad de estrategias para combatir el biofilm en heridas crónicas.

Concepto	Sinónimo (lenguaje natural)	Inglés	Descriptor (lenguaje controlado)
Biofilm	Biofilm Biopelícula	Biofilm	<i>Medline Ovid:</i> - Biofilms
			<i>Cuiden:</i> - Biofilm
			<i>CINHAL:</i> - Biofilm
			<i>Cochrane:</i> - Biofilms
Estrategias de combate	Tratamiento Agentes antibacterianos Cura	Treatment Strategies Antibacterial agents Wound healing	<i>Medline Ovid:</i> - Wound healing
			<i>CINHAL:</i> - Treatment - Management
			<i>Cochrane:</i> - Anti-bacterial agents - Wound closure techniques
			<i>Medline Ovid:</i> - Wound and Injuries - Wound Infection
Herida crónica	Úlcera Herida no cicatrizante	Chronic wound Wound Ulcer Non-healing wound	<i>CINHAL:</i> - Chronic ulcers - Chronic wounds - Non healing wounds
			<i>Cochrane:</i> - Wounds and Injuries

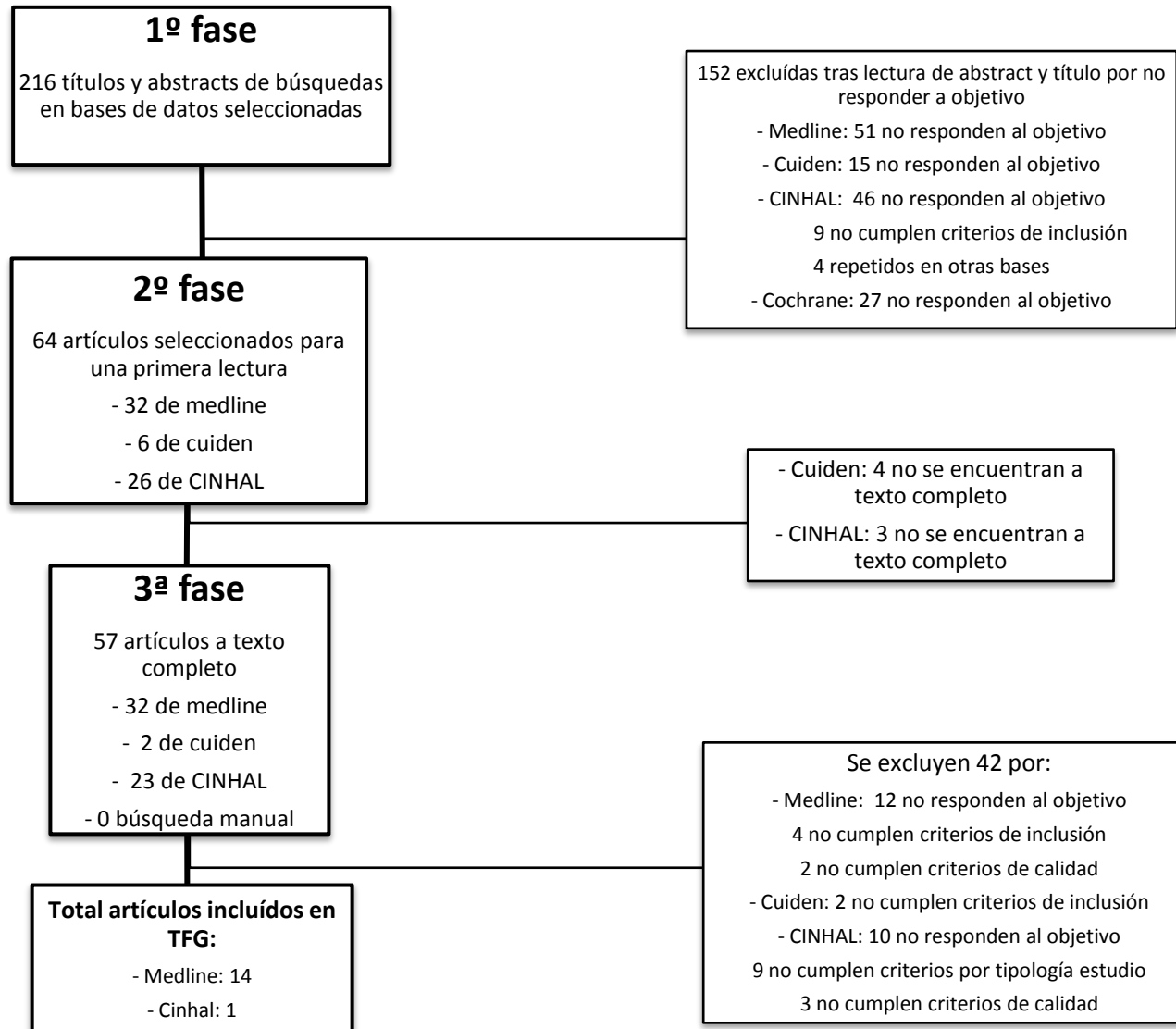
Anexo 2: Tabla de ecuaciones de la búsqueda

Objetivo de búsqueda: evaluar la efectividad de estrategias para combatir el biofilm en heridas crónicas

BASE DE DATOS	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	RESULTADOS	ELEGIDOS SEGÚN TÍTULO Y/O ABSTRACT	OBSERVACIONES	A TEXTO COMPLETO	A INTEGRAR EN TFG
MEDLINE 1	"Biofilms" AND "Wound Healing" AND ["Wound and Injuries" OR "Wound Infection"]	149		Búsqueda amplia. Con el fin de acotar el número de artículos, establezco limitadores: abstract y fecha de publicación		
MEDLINE 2	"Biofilms" AND "Wound Healing" AND ["Wound and Injuries" OR "Wound Infection"] <i>Limites: abstracts; fecha de publicación "2013 – 2018"</i>	83	32	Búsqueda efectiva.	32	14
CUIDEN 1	BIOFILM	21	6	Búsqueda muy reducida.	2	0
CINHAL 1	biofilm" AND ["chronic wounds" OR "non healing wounds" OR "chronic ulcers"] <i>Limites: Fecha de publicación: 0101/2013-3101/2019; Idioma: English, Spanish</i>	130		Búsqueda amplia. Con el fin de acotar el número de artículos realizo nueva búsqueda, añado descriptor a la ecuación.		
CINHAL 2	"biofilm" AND ["treatment" OR "management"] AND ["chronic wounds" OR "non healing wounds" OR "chronic ulcers"] <i>Limites: Fecha de publicación: 0101/2013-3112/2018; Idioma: English, Spanish</i>	85	26	Búsqueda efectiva.	23	1
COCHRANE 1	"Biofilms" AND "wounds and injuries" AND "anti-bacterial agents"	0				
COCHRANE 2	"Biofilms" AND "wounds and injuries"	0				
COCHRANE 3	"Biofilms" AND "anti-bacterial agents" <i>Limites: fecha de publicación 01/2013-12/2018</i>	27	0	Búsqueda reducida no efectiva. Los artículos no cumplen criterios de inclusión, hablan del biofilm en la cavidad bucal, en catéteres...		0
COCHRANE 4	"Biofilms" AND "ulcers"	0				
COCHRANE 5	"Biofilms AND "wound closure techniques"	0				

Búsqueda manual: tras diferentes búsquedas no se seleccionó ningún artículo.

Anexo 3: Diagrama de flujo



Anexo 4.1: Lectura crítica

Artículo: Kim D, Namen W, Moore J, Buchanan M, Hayes V, Myntti MF, et al. **Clinical assessment of a biofilm-disrupting agent for the management of chronic wounds compared with standard of care: A therapeutic approach.** *Wounds.* 2018; 30(5): 120-130.

Objetivos e hipótesis	¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?	Sí	P: pacientes con heridas crónicas I: aplicar gel antibiofilm C: no aplicar gel antibiofilm (aplica 3 antibióticos) O: determinar eficacia del tratamiento para combatir biofilm
Diseño	¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?	Sí	Se trata de un estudio experimental aleatorizado controlado, compara el grupo experimental donde aplica el gel a estudio frente el grupo control donde se emplean 3 antibióticos
	Si se trata de un estudio de intervención/experimental, ¿Puedes asegurar que la intervención es adecuada? ¿Se ponen medidas para que la intervención se implante sistemáticamente?	Sí	Hay grupo control y grupo experimental. Dos coordinadores del estudio apuntaban a los pacientes en orden de llegada a cada grupo
Población y muestra	¿Se identifica y describe la población?	Sí	Se describen los criterios de inclusión y exclusión, y se refleja la edad, género, evolución de la herida, tamaño de la herida, y comorbilidad de los pacientes.
	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	Sí	Pacientes con heridas crónicas pasaron por una evaluación médica para realizar un cribado según criterios de inclusión y exclusión. Después se asignaron a cada grupo de forma aleatoria 1:1.
	¿Hay indicios de que han calculado de forma adecuada el tamaño muestral o el número de personas o casos que tiene que participar en el estudio?	Sí	Se midió el tamaño muestral (15 por grupo) mediante el análisis del poder estadístico.
Medición de las variables	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Sí	El significado estadístico fue determinado mediante el análisis de las variantes (ANOVA).
Control de Sesgos	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Puedes asegurar que los grupos intervención y control son homogéneos en relación a las variables de confusión?	No	Respecto a la comorbilidad de los participantes, el GE en un número mayor frente al GC estadísticamente significativo presentaban enfermedad isquémica, pudiendo significar ser un grupo de mayor complejidad.
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada	No	No se mencionan estrategias de enmascaramiento.
Resultados	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Sí	Finalmente se concluye que el uso del gel estudiado es seguro y efectivo para el manejo de heridas crónicas con biofilm.
Valoración Final	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Sí	A pesar de ciertas limitaciones, el estudio se acepta y da respuesta al objetivo.

Anexo 4.2: Tabla resumen de lectura crítica

		Das Ghatak P. et al	Percival S.L. et al	Yang Q. et al	Zöls C. et al	Kim D. et al	Velázquez Velázquez J.L. et al	Desroche N. et al	Seth A.K. et al	Circovic I. et al	Guoqi W. et al	Tran P.L. et al	Fitzgerald D.J. et al	Brandenburg K.S. et al	Seth A.K. et al	Percival S.L. et al
Objetivos e hipótesis	¿Están los objetivos y/o hipótesis claramente definidos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Diseño	¿El tipo de diseño utilizado es el adecuado en relación con el objeto de la investigación (objetivos y/o hipótesis)?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Si se trata de un estudio de intervención/experimental ¿Puedes asegurar que la intervención es adecuada? ¿Se ponen medidas para que la intervención se implante sistemáticamente?	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-
Población y muestra	¿Se identifica y describe la población?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-
	¿Es adecuada la estrategia de muestreo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-
	¿Hay indicios de que han calculado de forma adecuada el tamaño muestral o el número de personas o casos que tiene que participar en el estudio?	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	-
Medición de las variables	¿Puedes asegurar que los datos están medidos adecuadamente?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-

		Das Ghatak P. et al	Percival S.L. et al	Yang Q. et al	Zöls C. et al	Kim D. et al	Velázquez Velázquez J.L. et al	Desroche N. et al	Seth A.K. et al	Circovic I. et al	Guoqi W. et al	Tran P.L. et al	Fitzgerald D.J. et al	Brandenburg K.S. et al	Seth A.K. et al	Percival S.L. et al
Control de Sesgos	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Puedes asegurar que los grupos intervención y control son homogéneos en relación a las variables de confusión?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-
	Si el estudio es de efectividad/relación: ¿Existen estrategias de enmascaramiento o cegamiento del investigador o de la persona investigada	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Resultados	¿Los resultados, discusión y conclusiones dan respuesta a la pregunta de investigación y/o hipótesis?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración Final	¿Utilizarías el estudio para tu revisión final?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Anexo 5: Tablas de resultados

AUTOR Y AÑO	ESTRATEGIA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN Y/O MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Das Ghatak P, et al. 2018	Polímero surfactante Plurogel ®	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Evaluar la efectividad de Plurogel® para inhibir el desarrollo de biofilm generado por: Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus.	IN VITRO: Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus	24h de tratamiento: - GC: Sin tratar - GE1: surfactante Plurogel ® solo - GE2: Antibiótico solo - GE3: surfactante Plurogel ® en combinación con antibiótico	<u>UFC/ml*</u> : - GC (>10 ¹⁰) vs GE1 (10 ⁶ -10 ⁸) (p<0,05) <u>Disminución del metabolismo:</u> - Menor en GC vs GE1 y GE3 (p<0,05) - GC vs GE2 (>0,05)
Percival, SL, et al. 2017	Surfactante con antimicrobiano (1% Sulfadiazina argéntica) y sin antimicrobiano Plurogel ® Plurogel ® + 1% sulfadiazina argéntica	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Evaluar la eficacia del surfactante con antimicrobiano y sin él, sobre biofilms de P. aeruginosa, Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis, S. aureus y meticillin-resistant S. aureus	IN VITRO: S. aureus, Meticillin Resistant S. aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis y P. aeruginosa	- GC: sin tratamiento - GE1: surfactante sin antimicrobiano - GE2: surfactante con antimicrobiano	<u>Disminución UFC/ml**:</u> - <u>modelo MBEC:</u> Menor en GC vs GE1 (p<0,02) y GE2 (p<0,0001) - <u>modelo CDC y filtro:</u> Menor en GC vs GE1 y GE2 vs GC (p<0,0001) Se observó: - <u>disminución UFC/ml</u> en GE1 - <u>eliminación 100%</u> en GE2

* Unidad formadora de colonias; unidad de medida que se emplea para la cuantificación de bacterias

** No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

AUTOR Y AÑO	ESTRATEGIA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN Y/O MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Yang Q, et al. 2016	Surfactante con antimicrobiano (1% Sulfadiazina argéntica) y sin antimicrobiano Plurogel® Plurogel® + 1% sulfadiazina argéntica	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Evaluar la capacidad del surfactante Plurogel® para reducir el biofilm bacteriano.	EX VIVO: P. aeruginosa en piel porcina	Durante 3 días: GC: limpieza con gasa humedecida solo GE1: limpieza con gasa humedecida + gel surfactante sin antimicrobiano GE2: limpieza con gasa humedecida + gel surfactante con antimicrobiano	Día 1: <u>Disminución UFC/ml*</u> : - Menor en GC vs GE1 (p=0,03) y GE2 (p=8 x 10 ⁻⁸) - Menor en GE1 vs GE2 (p=6x10 ⁻⁵) <u>Presencia biofilm</u> : GEs y GC (p=0,35) Día 2: <u>Disminución UFC/ml*</u> : - Menor en GC vs GE1 (p=0,02) y GE2 (p=0,002) <u>Presencia biofilm</u> : - GEs y GC (p=0,1) Día 3: <u>Disminución UFC/ml*</u> : - Menor en GC vs GEs (p=4x10 ⁻⁹) - No presencia de biofilm en GEs vs GC (p=0,003)
Zölß C, et al. 2014	Surfactante con antimicrobiano (1% sulfadiazina argéntica) Plurogel®	Estudio analítico de cohortes prospectivo	Describir la efectividad y beneficios al tratar 226 pacientes con heridas crónicas mediante gel surfactante 1% sulfadiazina argéntica	IN VIVO: 103 hombres 123 mujeres (media edad 73,5)	Previo al tratamiento: limpieza y desbridamiento (si precisa) Cura diaria, si progreso favorable → c/x días, hasta 1 vez a la semana	Disminución de área >75% = signific. TOTAL: 184 pacientes (46 abandonos) - 124 (67,4%) cicatrizaron - 25 (13,6) en progreso favorable de cicatrización - 35 (19%) cambiaron tto

*No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

AUTOR Y AÑO	ESTRATEGIA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN Y/O MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Kim D, et al. 2018	Gel surfactante de cloruro de benzalconio BlastX ®	Estudio clínico prospectivo, aleatorizado controlado	Estudiar y confirmar la efectividad terapéutica anti-biofilm del gel surfactante en el tratamiento de heridas crónicas	IN VIVO: 43 pacientes: Edad: 32 a 91 años Heridas crónicas: de 1 mes a 20 años de evolución	12 semanas de tratamiento: - GC: 21 heridas→ antimicrobiano de amplio espectro - GE: 22 heridas→ surfactante	Reducción del área de la herida: - GC: 15%; GE: 72% (p<0,01) Heridas cicatrizadas: - GC: 16%; GE: 52% (p<0,01)
Velázquez-Velázquez JL, et al. 2015	Nanopartículas de plata (AgNP)	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Evaluar actividad de apósitos impregnados en AgNP frente P. aeruginosa obtenida de una herida crónica.	IN VITRO: La muestra de P aeruginosa fue obtenida de un paciente con diabetes tipo 2, de una herida en el pie izquierdo	- GCA: 100% algodón sin AgNP - GE1A: AgNP 125ppm* - GE2A: AgNP 250ppm - GE3A: AgNP 500ppm - GE4A: AgNP 1000ppm - GCB: 50% algodón, 50% nylon sin AgNP - GE1B: AgNP 125ppm - GE2B: AgNP 250ppm - GE3B: AgNP 500ppm - GE4B: AgNP 1000ppm	Reducción log**: - Mayor en GEAs vs GCA (p<0,05) - Mayor en GE2B, GE3B, GE4B vs GCB (p<0,05) - No diferencias GE1B vs GCB (p>0,05)

* Partes por millón; unidad de medida con la que se mide la medida concentración

** El crecimiento bacteriano se muestra como log(núm) donde núm es el número de colonias con actividad reproductora por mL

** No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

AUTOR Y AÑO	ESTRATEGIA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN Y/O MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Desroche N, et al. 2016	Apósito de plata UrgoClean Ag®	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Evaluar efectividad de apósito de plata frente biofilm de MRSA	IN VITRO: MRSA	- GC: Sin tratamiento - GE1: apósito de plata (UrgoClean Ag) - GE2: Mismo apósito sin plata (UrgoClean) - GE3: apósito no absorbente neutro (UrgoTul)	GC mantenido en $M:10^8$ UFC/ml <u>GE1 disminución UFC/ml*:</u> - Día 1: mayor vs GC ($p<0,01$) - A partir del día 2 ($p<0,05$) - Efecto antibiofilm durante 7 días. <u>GE2 disminución UFC/ml*:</u> - Día 1: mayor vs GC ($p<0,01$) - Día 2 ($p<0,05$) - Propiedades mecánicas de absorción hasta día 2, después el biofilm se adapta. <u>GE3 vs GC:</u> No efectos.
Seth AK, et al. 2014	Apósito de iones de plata Aquacel Ag+®	Estudio experimental controlado aleatorizado (ECA)	Evaluar el impacto de la hidrofibra con iones de plata (Aquacel Ag+®) sobre in vivo biofilm P. aeruginosa.	IN VIVO: P. aeruginosa 12 conejos adultos (3-6 meses, 3kg) 6 heridas en c/oreja	GC: Telfa AMD® + Polihexametileno biguanida GE1: Aquacel® (sin plata) GE2: Aquacel Ag+®	<u>Disminución UFC/herida*:</u> - GC vs GE1 ($p>0,05$) - Menor en GC vs GE2 DPI 10** y DPI 12 ($p<0,05$) - Menor en GE1 vs GE2 DPI 10 y DPI 12 ($p<0,05$) <u>Análisis histológico DPI 12:</u> <i>Ausencia tejido granulación y epitelial</i> - Mayor en GC vs GE1 ($p>0,05$) - Mayor en GC vs GE2 ($p<0,05$) - Mayor en GE1 vs GE2 ($p<0,05$) <i>Tejido granulación-epitelial regenerado</i> - Menor en GC vs GE1 ($p>0,05$) - Menor en GC vs GE2 ($p<0,05$) - Menor en GE1 vs GE2 ($p<0,05$)

*No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

** DPI: Día Post-Intervención

AUTOR Y AÑO	ESTRATEGIA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN Y/O MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Circovic I, et al. 2018	Terapia de presión negativa	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Evaluar efecto antibiofilm de la Terapia de Presión Negativa en biofilm MRSA	IN VITRO: 30 muestras de MRSA de heridas	- GC: sin tratamiento (presión atm) - GE: -125mmHg	Efecto antibiofilm: - GC vs cepa1 y cepa2 ($p<0,01$), y cepa3 ($p<0,05$) - Cambio de apósito a los 3 días, mayor efecto que a los 6 días ($p<0,01$)
Guoqi W, et al. 2018	Terapia de presión negativa	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Evaluar el efecto de la TPN in vitro en biofilms de P. aeruginosa, analizando su motilidad, capacidad de curar, factores virulentos y carga bacteriana.	IN VITRO: P aeruginosa	GC: sin tratamiento (presión atm) GE1:-75mmHg GE2: -125mmHg GE3:-200mmHg	<u>Efecto inhibitorio de formación de biofilm:</u> - GC vs GE1 ($p>0,05$) - A favor de GE2 vs GC ($p<0,05$) - A favor de GE3 vs GC ($p<0,0001$)
		Estudio experimental controlado aleatorizado	Evaluar el efecto de la TPN in vivo en biofilms de P. aeruginosa, analizando su motilidad, capacidad de curar, factores virulentos y carga bacteriana.	IN VIVO: 22 conejos Edad: 3-6 meses Peso: 3kg Heridas en las orejas P aeruginosa → 264 heridas en total	GC: sin tratamiento (presión atm) GE: -125mmHg	<u>Disminución UFC/herida:</u> - GC: M: 10^4-10^7 - GC vs GE DPI6 y DPI8 ($p>0,05$) - Mayor en GE vs GC: - DPI 10: $p<0,05^*$ - DPI 12 y 14: $p<0,001^*$ <u>Análisis histológico:</u> - Formación de epitelio y tejido de granulación menor en GC vs GE ($p<0,01$) - Reducción de la herida menor en GC vs GE ($p<0,001$) <u>Área cicatrizada %:</u> Mayor en GE vs GC: - DPI 8 ($p<0,01$) - DPI 10 ($P<0,001$) - DPI 12 ($P<0,01$) - DPI14 ($P<0,001$)

*No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

AUTOR Y AÑO	ESTRATEGIA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN Y/O MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Tran PL, et al. 2014	Grupos cuaternarios de amonio (pDADMAC) en apósitos de poliuretano	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Evaluar la habilidad de pDADMAC en apósitos de poliuretano para inhibir la formación de biofilm y la asociación bacteriana	IN VITRO: S. aureus P. aeruginosa Acinobacter baumannii	GC: Sin tratamiento GE: pDADMAC	<u>Reducción UFC/cm2:</u> - S. aureus menor GC vs GE (p=0.0015) - P. aeruginosa menor GC vs GE (p=0.0044) - Acinobacter baumannii GC menor vs GE (p<0.0001)
Fitzgerald DJ, et al. 2016	Gel Cadexomero yodado (CI) IODOSORB Gel® CI apósito IODOFLEX® Hidrofibra de plata (HS) AQUACEL™ Ag Extra® Hidrofibra de plata reforzada (sHS) AQUACEL™ Ag+ Extra®	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Confirmar la efectividad de CI en biofilms de P. aeruginosa, S. aureus y MRSA in vitro.	IN VITRO: P. aeruginosa S. aureus MRSA	- GC: sin medicar, apósito húmedo - GE: resto de tratamientos CI gel CI apósito HS SHS	<u>P aeruginosa y S aureus 24h:</u> Log reducción: - GC vs >9log CI gel y CI apósito (p<0.01) - Menor GC vs Hs y sHS (p<0.01)* <u>Modelo drip-flow (simula exudado) 24h</u> Log reducción: - >5log CI gel y CI apósito vs sHS (p<0,01) - No diferencias GC vs sHS (p>0,05)* <u>MRSA 24h:</u> Log reducción: - GC y sHS vs CI gel y CI apósito (>7log) (p<0,0001) - sHS vs GC no diferencias (p=0,55) <u>MRSA viabilidad metabólica:</u> - CI gel y CI apósito redujo 70%; vs GC, (p<0,0001) - sHS < 30% de reducción - vs GC no diferencias (p>0,1) - menor impacto vs CI (p<0,05)
		Estudio experimental controlado aleatorizado	Confirmar la efectividad de CI en biofilms de MRSA in vivo.	IN VIVO: MRSA: 2 heridas, una a cada lado de dorso de ratones	- GC: gasa húmeda - GE: - CI gel - sHS	<u>MRSA 48h log reducción*:</u> - sHS mayor efecto vs GC (p<0,0001) - CI gel mayor vs sHS, GC (p<0,0001)

*No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

AUTOR Y AÑO	ESTRATEGIA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN Y/O MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Brandenburg KS, et al. 2015	Tratamiento con triptófano	Estudio experimental controlado no aleatorizado	Evaluar la eficacia del tratamiento con triptófano para inhibir el desarrollo del biofilm por P. Aureginosa in vitro.	IN VITRO: P. Aeruginosa	GC: Biofilm sin triptófano GE: Biofilm con 10 mM D-/L-triptófano	Inhibición crecimiento biofilm: - Menor en GC vs GE (p<0,001) Presencia de biofilm: - Mayor en GC vs GE (p<0,05) Lectina (polisacárido en biofilms): - Cantidades mayores en GC vs GE (p<0,05)
		Estudio experimental controlado aleatorizado	Evaluar la eficacia del tratamiento con triptófano para inhibir el desarrollo del biofilm por P. Aureginosa in vivo.	IN VIVO: P. Aeruginosa 20 Conejos	Tratamiento durante 9 días, control a los 0, 3, 6, 9 días. GC: Biofilm, sin tratamiento GE: Biofilm con 10mM D-L triptófano	- GE 35% cicatrizaron - GC ninguno cicatrizó Disminución UFC/herida*: - Menor en GC vs GE en el 9º día (p<0,05)
Seth AK, et al. 2013	Ultrasonidos de baja frecuencia (NLFU) MIST Therapy System	Estudio experimental controlado aleatorizado	Evaluar la eficacia de NLFU frente a heridas infectadas por biofilm P. aeruginosa in vivo.	IN VIVO: P. aeruginosa 13 conejos adultos (3-6 meses, 3kg) 6 heridas en c/oreja	Tto durante 3 minutos GC: sin tto GE1: NLFU c/día GE2: NLFU días alternos	<u>Disminución UFC/herida DPI 12*</u> : - Menor en GC vs GE1 (p<0,05) - Menor en GC vs GE2 (p<0,01) <u>Análisis histológico POD12:</u> <i>Ausencia tejido granulación y epitelial</i> - Mayor en GC vs GE2 (p<0,001) - Mayor en GC vs GE1 (p<0,05) <i>Tejido granulación-epitelial regenerado</i> - Menor en GC vs GE2 (p<0,01) Menor en GC vs GE1 (p<0,05)

* No define datos concretos, interpretación en gráficos box plot

Anexo 6: Árbol categorial

