PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 013-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE POLIHEXANIDA 0.1 % MÁS UNDECILENAMIDOPROPIL BETAINA 0.1 % EN PACIENTES CON HERIDAS CRÓNICAS EN PIEL

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Noviembre, 2020

EsSalud

IETSI EsSalud INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos - IETSI - EsSalud.

3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

4. Laura Larrea Mantilla - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

5. Luis Emmanuel Wong Espejo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - EsSalud.

6. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Celia Moisés Alfaro - Médica dermatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los dispositivos médicos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de polihexanida 0.1 % más undecilenamidopropil betaina 0.1 % en pacientes con heridas crónicas en piel. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 013-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BWAT	*Bates-Jensen Wound Assessment Tool*
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	*Food and Drug Administration* (EEUU)
GPC	Guía de práctica clínica
HSE	*Health & Safety Ejecutive* (Agencia Ejecutiva de Seguridad y Salud)
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
PHMB	Polihexanida (o polihexametilen biguanida) con betaína
PICO	Población, Intervención, Comparador, Outcome (desenlace)
RS	Revisión sistemática
SSN	Solución salina normal
VAS	Visual Assessment Scale
WHS	*Wound Healing Society (Sociedad de la Curación de Heridas)*

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO 5

II. INTRODUCCIÓN 8

A. ANTECEDENTES 8

B. ASPECTOS GENERALES 9

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: POLIHEXANIDA 0.1 % + UNDECILENAMIDOPROPIL BETAINA 0.1 % 12

III. METODOLOGÍA 15

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 15

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS 15

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD 16

IV. RESULTADOS 17

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA 18

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA 21

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 21

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 25

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS 26

iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS 27

V. DISCUSIÓN 33

VI. CONCLUSIONES 36

VII. RECOMENDACIONES 38

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 39

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO 43

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) del antiséptico[1] polihexanida 0.1 %, o polihexametilen biguanida, con betaína 0.1 % (PHMB), en solución o gel, en comparación con solución salina normal (SSN), para la limpieza de heridas crónicas en piel (úlceras de presión, úlceras venosas, úlceras isquémicas arteriales o úlceras diabéticas).

- Las heridas crónicas en piel, son aquellas que no logran culminar el proceso de cicatrización luego de 8 a 12 semanas. Las heridas crónicas pueden llegar a representar una alta carga para el paciente, al sistema de salud y para la sociedad, no sólo por el costo del tratamiento, sino porque pueden llegar a generar discapacidad, además del impacto emocional y social al limitar la funcionalidad del individuo.

- En la actualidad, el manejo inicial de las heridas crónicas se basa en emplear SSN para realizar la limpieza de las heridas crónicas mediante el uso de gasas remojadas con SSN con la intención de realizar la limpieza del lecho de la herida, evitar el acúmulo de tejido muerto, del crecimiento bacteriano y permitir la granulación adecuada, y, por ende, la curación adecuada de la herida. Sin embargo, se considera que al formarse un *biofilm*[2], el lecho de la herida se vuelve resistente al efecto de arrastre del SSN, debido a la capa lipídica que lo cubre, pudiendo favorecer el crecimiento bacteriano e incrementando el riesgo de infección de las heridas crónicas.

- Así, en la literatura se propone el uso de PHMB, solución o gel, como agente antiséptico debido al potencial beneficio de eliminar la capa de *biofilm*, y de este modo favorecer la granulación adecuada de las heridas y optimizar el proceso de cicatrización. Basado en lo anterior, los médicos especialistas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) postulan que el uso de PHMB podría constituirse en una alternativa para la limpieza de las heridas crónicas en piel, en comparación con SSN.

- Se llevó a cabo una revisión de la literatura publicada a la fecha (octubre;, 2020) y la síntesis de resultados con respecto a la eficacia y seguridad de PHMB, solución o gel, en comparación con SSN, en pacientes con heridas crónicas en piel. Se identificaron cuatro guías de práctica clínica (GPC), de las cuales tres fueron elaboradas por la Sociedad de la Curación de Heridas (WHS, por sus siglas en inglés) (Lavery et al., 2018; Marston et al., 2015; Gould et al., 2015), y una GPC

[1] Antiséptico: Se considera antiséptico como a todo químico que inhibe o mata microorganismos en la piel u otro tejido vivo, entre ellos, PHMB.
[2] *Biofilm*: película o estructura de bacterias de crecimiento lento, adherida a superficies vivas, revestida por una capa protectora de polisacáridos.

de la Agencia Ejecutiva para la Salud y Seguridad del Reino Unido (HSE, por sus siglas en inglés) (Nolan et al., 2018), una ETS del Ministerio de Salud de Argentina (Hasdeu et al., 2018), una revisión sistemática (RS) de To et al., 2016 y dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (Bellingeri et al., 2018 y Romanelli et al., 2010) que respondieron a la pregunta PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=*outcome* o desenlace).

- Las cuatro GPC identificadas no brindan recomendaciones específicas sobre el uso de PHMB, solución o gel, ni sobre SSN para la limpieza de las heridas crónicas. Las tres GPC de la WHS al no haber encontrado evidencia específica sobre el uso de antisépticos o de SSN, indican el uso de una solución no irritante, neutral, y no tóxica para realizar la limpieza de heridas por úlcera diabética, úlcera por presión y úlcera arterial, respectivamente. Al mismo tiempo, hacen referencia sobre la recomendación usual de solución salina en la práctica clínica diaria, por lo que es considerada una intervención aceptable. Dentro de estas guías, la que trata sobre el manejo de las úlceras por presión, recomienda evitar los antisépticos en la limpieza de las úlceras por presión para evitar la destrucción del tejido de granulación. Además, la GPC de la HSE recomienda el manejo multimodal del *biofilm*, sin hacer referencia a una solución específica.

- La ETS del Ministerio de Argentina (Hasdeu, 2018) hace evidente la falta de estudios que demuestren un beneficio clínicamente relevante en la limpieza de las úlceras en pie diabético con PHMB solución. A pesar de ello, la ETS recomienda de manera débil el uso de PHMB.

- La RS de To et al., 2016 evidencia la escasez de estudios que comparan específicamente a PHMB solución con SSN en la limpieza de las heridas crónicas. De relevancia para la pregunta PICO, esta RS identificó al estudio de Romanelli et al., 2010 en el cual se evidenció que no existen diferencias significativas en la reducción del tamaño de las heridas con el uso de PHMB solución, en vez de SSN. Y, que, a pesar de mostrar una disminución del nivel de dolor en los que recibieron PHMB solución, no muestra el respaldo estadístico que permita afirmar que signifique un beneficio clínicamente relevante. De este modo, esta RS expone la escasa evidencia sobre el uso de PHMB solución en heridas crónicas.

- A pesar que los dos ECA incluidos (Bellingeri et al., 2016 y Romanelli et al., 2010) en el presente dictamen preliminar presentan diversas limitaciones metodológicas, son los estudios más referidos por las GPC y ETS que responden a la pregunta PICO. Por un lado, el ECA de Bellingeri et al., 2016, comparó PHMB solución con SSN en la limpieza de úlceras por presión y úlceras vasculares. Así, a los 28 días de tratamiento, la disminución del puntaje en la herramienta de Bates-Jensen (BWAT, por sus siglas en inglés), basado en el tamaño de la herida, la presencia de exudado, de tejido necrótico, edema, tejido de granulación, entre otras

características, en los que recibieron PHMB solución significó la disminución de la severidad de las heridas (de categoría leve a mínimo), mientras que en los que recibieron SSN, la categoría de la severidad del dolor se mantuvo en leve, a pesar de la disminución del puntaje. Por otro lado, PHMB solución no disminuyó el nivel de dolor al ser comparado con SSN. Al valorar las limitaciones metodológicas, se debe enfatizar que las características basales de los grupos de estudio estuvieron desbalanceadas, el estudio no mostró los valores precisos de la herramienta BWAT, el estudio fue de etiqueta abierta, tuvo un tiempo de seguimiento corto, y no se cumplió la meta pre establecida del número de sujetos de estudio. Se concluye que el estudio no cuenta con el nivel de evidencia que permita sustentar el uso de PHMB solución, en comparación con SSN para la limpieza de las heridas crónicas, específicamente úlceras por presión y úlceras vasculares.

- Por otro lado, el ECA de Romanelli et al., 2010, realizó la comparación directa entre PHMB solución y SSN en pacientes con úlceras crónicas, evaluando el tamaño de la herida, el nivel de dolor, y los eventos adversos. Este estudio reportó una reducción estadísticamente significativa ($p<0.05$) en el nivel de dolor en los que recibieron PHMB solución por cuatro semanas. Además, reportó no haber diferencias en la reducción del tamaño de las heridas, ni en la presentación de eventos adversos entre los que recibieron PHMB solución y SSN. Se debe hacer notar que este estudio presenta varias limitaciones, dentro de los cuales se encuentra el no haber calculado un tamaño de muestra, ser de corta duración, además de no reportar el valor específico de la diferencia en el nivel de dolor, y tener un diseño de etiqueta abierta. En conclusión, dada las limitaciones del estudio que amenazan la validez de sus resultados, no es posible concluir con respecto al cambio en el tamaño de la herida, al nivel del dolor o en la presentación de eventos adversos, al comparar PHMB solución y SSN.

- De este modo, la evidencia recopilada sobre PHMB, solución o gel, como tratamiento de las heridas crónicas, en comparación con SSN es deficiente y cuenta con severas limitaciones metodológicas. Así, se concluye que la evidencia disponible no permite identificar algún beneficio clínicamente relevante con PHMB, solución o gel, en comparación con SSN, para la limpieza de las heridas crónicas. Además, cabe resaltar que la mayoría de las guías evaluadas refieren el uso de SSN para la limpieza de heridas crónicas, tecnología sanitaria que se encuentra en el catálogo de bienes de EsSalud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), no aprueba el uso de polihexanida 0.1 % más undecilenamidopropil betaína 0.1 %, solución o gel, para el tratamiento de pacientes con heridas crónicas en piel.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología sanitaria de polihexanida, o polihexametilen biguanida, con betaína (PHMB), solución o gel, para el tratamiento de pacientes con heridas crónicas en piel, comparado con SSN. Así, la Dra. Celia Moisés Alfaro médica dermatóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati siguiendo la Directiva N.° 003-IETSI-ESSALUD-2018, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) mediante las Cartas N° 3804 y 3807–GHNERM-GRPR-ESSALUD-2018, la solicitud de incorporación de de Polihexanida 0.1 % más undecilenamidopropil betaina 0.1 %, en solución y en gel, en el Petitorio de dispositivos médicos de EsSalud.

Del mismo modo en los Anexos N.° 1 de ambas cartas, los integrantes de la junta técnica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) reportan que la justificación de la solicitud de inclusión de PHMB, solución o gel, se debe a que las soluciones actuales, utilizadas para la limpieza de heridas son limitadas en su eficacia y/o tolerancia, siendo poco efectivo contra la estructura de bacterias adheridas a superficies vivas -conocida como *biofilm*- (Donlan, RM 2002). Esto teniendo en cuenta que se emplea SSN para realizar el lavado de las heridas dérmicas.

Los agentes antisépticos son compuestos químicos que no tienen una actividad selectiva, por lo que es efectivo contra todo tipo de gérmenes, son de uso externo al ser tóxico para los tejidos vivos y pueden causar reacciones de hipersensibilidad. Los principales agentes antisépticos con los que cuenta la institución son yodo povidona, clorhexidina, alcohol etílico 70° (DIGEMID, 2010).

Luego de la revisión del expediente y con el objetivo de formular la pregunta de investigación que guiará la conducción de esta ETS, se realizó una reunión técnica entre los representantes del HNERM, y representantes del equipo evaluador del IETSI el día 6 de enero del 2020. Durante dicha reunión, se revisó de manera rápida la literatura concerniente al manejo clínico de las heridas crónicas, enfocándose en el uso de PHMB, solución o gel, en el proceso de limpieza de heridas, en comparación con SSN.

Es así como la pregunta del presente dictamen preliminar busca determinar si el uso de PHMB, solución o gel, brinda beneficios clínicamente relevantes a los pacientes con heridas crónicas, tanto a nivel de eficacia y seguridad, en comparación con SSN el tratamiento estándar.

En la institución se emplea solución salina para realizar la limpieza local de las heridas. Sin embargo, según las propiedades del tejido afectado, el estado de humedad del lecho de la herida, y las propiedades de los microorganismos presentes en la herida crónica

puede presentarse una capa de *biofilm*, por lo que se considera que no es suficiente el lavado con solución salina, mientras que el empleo de los antisépticos con los que cuenta la institución para el lavado de las heridas podría tener consecuencias tóxicas, por los componentes detergentes. De este modo, los especialistas proponen la inclusión del antiséptico PHMB, solución o gel, como parte de la limpieza de las heridas crónicas dermatológicas debido a que se le atribuye una acción directa sobre el biofilm y tener un nivel de toxicidad bajo.

Así, existe una propuesta terapéutica para la limpieza de heridas crónicas, dado que se requiere de una solución o gel que tenga efecto detergente sobre el *biofilm*, sin que represente un incremento en los eventos adversos. Por lo tanto, se considera pertinente la realización de este dictamen preliminar en términos de eficacia y seguridad de PHMB, solución o gel, utilizando como comparador a SSN.

Del mismo modo, se escogieron los desenlaces de salud de relevancia clínica para los pacientes, quedando la pregunta PICO formulada de la siguiente manera:

Tabla N° 1: Pregunta PICO* elaborada por el equipo evaluador del IETSI y médicos especialistas

P	Pacientes con heridas crónicas** (úlceras de presión, úlceras varicosas, úlceras arteriales y úlceras diabéticas) en piel
I	Polihexanida 0.1 % + undecilenamidopropil betaina 0.1 % (PHMB) en solución o gel
C	Solución salina normal
O	Eficacia: • Tiempo a cicatrización • Infección de herida • Calidad de vida • Nivel de dolor Seguridad: • Eventos adversos (irritación local)

*P=población, I=intervención, C=comparador, O= *outcome* o desenlace
** Heridas crónicas: heridas o defectos locales en la superficie de un órgano que no logran culminar el proceso de cicatrización en el plazo esperado, generalmente por una patología de fondo que altera el adecuado suministro de sangre, oxígeno, nutrientes, o un entorno libre de infecciones (Robinson 2014).

B. ASPECTOS GENERALES

Una herida se define como la disrupción de la estructura anatómica y funcional de la piel y tejidos blandos subcutáneos, por lo que la curación de una herida no se limita a la regeneración tisular, sino en la restauración de sus funciones (Atiyeh et al. 2002).

La curación de una herida o cicatrización consiste en un proceso secuencial de cuatro fases que se sobreponen: hemostasia, inflamatoria, proliferativa y de remodelación (Lindley et al. 2016). Apenas ocurrido una lesión, ocurre la hemostasis, proceso de formación de coágulos mediante fibrina y liberación de quimiocinas que atraen a células inflamatorias al lecho de la herida, y así desencadenar la fase inflamatoria se da la respuesta inmediata ante una injuria, provocando la aparición de neutrófilos y macrófagos en la zona de la herida con el objetivo de eliminar los patógenos y/o cuerpos extraños (Atiyeh et al. 2002; Wang et al. 2018). Luego de tres días, se inicia la fase proliferativa, donde se activan los fibroblastos, hay producción de colágeno, crecimiento de las células endoteliales, y se inicia la angiogénesis (Atiyeh et al. 2002; Wang et al. 2018).

En la fase de remodelación, dos a tres semanas de iniciado el proceso de cicatrización, la herida termina de madurar al existir un balance entre la apoptosis de las células existentes y la generación de nuevas células, así como por la conversión del colágeno tipo III a colágeno tipo I, llegando a recuperar su estado funcional en un 70 % (Wang et al. 2018; Stadelmann, Digenis, y Tobin 1998).

Las heridas pueden clasificarse en dos tipos: agudas y crónicas. En el caso de las heridas agudas, éstas culminan el proceso de cicatrización de manera adecuada y ordenada en un periodo de 8 a 12 semanas, mientras que las heridas que detienen su proceso de cicatrización luego de este periodo, son consideradas heridas crónicas (Rosenbaum et al. 2018; Han y Ceilley 2017; Donlan, RM 2002). Esta detención del proceso de curación puede deberse a la presencia de tejido necrótico o desvitalizado, el exceso de inflamación o infección, un desbalance en la humedad de la herida, y la falta del cierre de los bordes de la herida (Schultz et al. 2003).

Teniendo en cuenta que el término de herida crónica puede ser interpretado de diversos modos, se tomará como referencia lo establecido por la Sociedad de la Curación de Heridas (WHS, por sus siglas en inglés), que clasifica las heridas crónicas de acuerdo a su etiología en: úlceras por estasis venosa, úlceras de presión, úlceras diabéticas, y úlceras isquémicas arteriales (Kirsner 2016). De este modo, la búsqueda de la evidencia para el presente dictamen se enfocará en esta definición de herida crónica.

Las heridas crónicas representan una alta carga para el paciente, para el sistema de salud, y para la sociedad debido al costo del manejo en sí, a las posibles secuelas como celulitis, gangrena, y hasta amputaciones (Järbrink et al. 2016; Kloth 2009). Se estima que, en los Estados Unidos de América (EE UU.), las heridas crónicas significan un gasto anual de 25 mil millones de dólares, afectando a 6.5 millones de personas, mientras que en Europa afecta a alrededor de 1.5 a 2 millones de personas (Brem et al. 2007; Lindholm, C. & Searle, R. 2016). Esto demuestra la importancia del manejo adecuado de las heridas crónicas, por el impacto económico, social y personal que pueden llegar a tener.

Uno de los factores más importantes en afectar la curación adecuada de las heridas son las infecciones dérmicas. Teniendo en cuenta la flora bacteriana dérmica habitual, se ha considerado como nivel crítico al crecimiento bacteriano de 10^5, para definir la presencia de una infección relevante que impide la curación adecuada de una herida (Trengove et al. 1996). Por otro lado, los *biofilms* pueden llegar a ser 500 a 5000 veces más resistentes a los antibióticos (Bjarnsholt 2013; Phillips, P. et al. 2010). Es por ello que se debe realizar la limpieza constante de las heridas crónicas para evitar que la capa de *biofilm* pueda convertirse en un foco infeccioso.

En líneas generales, el manejo de las heridas crónicas debe basarse en la limpieza del lecho de la herida para evitar la proliferación bacteriana y permitir la cicatrización adecuada. Esta limpieza ha sido resumido bajo las siglas de TIME (por sus siglas en inglés): a) Tejido no viable o deficiente, realizar el desbridamiento del tejido no viable para evitar la proliferación bacteriana, b) Infección, inflamación o *biofilm*, eliminar el *biofilm*, y cualquier exudado en exceso, c) Desbalance de la humedad, el exceso de humedad, incrementa las proteasas, que afectan al tejido de granulación, mientras que la falta de humedad impide un adecuado proceso de cicatrización, d) Bordes de la herida, los cuales definen el estado de salud y el progreso de una herida, y finalmente e) Piel circundante, la limpieza de las heridas puede afectar a la piel circundante, lo que a su vez puede afectar el progreso de una herida (Gupta et al. 2017).

Con respecto al manejo de las heridas crónicas, esta se basa en la limpieza regular, generalmente con SSN, así como en el uso de apósitos y vendajes que cubran las heridas (Han y Ceilley 2017). Asimismo, se realiza el desbridamiento del tejido no viable, siendo esto realizado de manera quirúrgica, con geles basados en enzimas o incluso empleando larvas de moscas (Han y Ceilley 2017). Por otro lado, también se emplean vendajes, en caso de insuficiencia venosa, antibióticos, terapia con oxígeno hiperbárica, terapia electromagnética, terapia de cierre asistido por vacío, injertos dérmicos (Han y Ceilley 2017).

La limpieza de las heridas crónicas es compleja, requiere de muchos recursos, y tiene mucho riesgo de presentar complicaciones. Es así como el objetivo primario del uso de PHMB, solución o gel, es crear un efecto antimicrobiano en el lecho de la herida, evitar infecciones secundarias, y así evitar la alteración del proceso de cicatrización. Mientras que los objetivos secundarios son reducir el costo del manejo de las heridas crónicas y reducir el tiempo de estancia hospitalaria.

A nivel de EsSalud, de acuerdo a los especialistas consultados, la limpieza de las heridas crónicas se basa en el uso de SSN, dado que los antisépticos disponibles en la institución pueden resultar ser tóxicos en caso sean usados de manera prolongada. Los especialistas postulan el empleo de PHMB, solución o gel, para la limpieza de las heridas crónicas en piel debido a su supuesta acción sobre el *biofilm*, así como por el reporte de bajo nivel de toxicidad.

Para poder evaluar el proceso de cicatrización de una herida crónica se tiene la herramienta BWAT, la cual valora: el tamaño de la herida, la profundidad, los bordes, el tipo y la cantidad de tejido necrótico y exudado, la coloración de piel alrededor de la herida, la induración y edema tisular periférico, el tejido de granulación, y la epitelización (Bates-Jensen, Vredevoe, y Brecht 1992). Todos estos aspectos van a brindar un puntaje que define el estado de la herida, evidenciando una degeneración o una regeneración de la herida, al comparar la variación de los puntajes de manera semanal, y así determinar la progresión o no de las heridas, de acuerdo al puntaje obtenido[3].

Con respecto a la evaluación del dolor, una de las escalas más empleadas es la escala análoga visual (VAS, por sus siglas en inglés) (Price et al. 1983). Esta escala consiste en que el paciente valore el dolor que percibe en una línea horizontal, generalmente de 100 mm, calificando los extremos de "sin dolor alguno" hasta "el peor dolor imaginable". Asimismo, se divide la línea horizontal en "sin dolor" (0 – 4 mm), "dolor leve" (5 – 44 mm), "dolor moderado" (45 - 74 mm) y dolor severo (75 - 100 mm).

Los especialistas consultados para el presente dictamen consideran como el número de pacientes beneficiarios de la inclusión de la tecnología solicitada a aquellos que presentan úlceras crónicas (180), úlceras varicosas (180), heridas infectadas (132), quemaduras de primer y segundo grado (132), pénfigo infectado (30), vasculitis cutánea ulcerosa (24), úlcera de pie diabético (24), vasculitis cutánea ulcerosa (24), y epidermólisis bullosa (17); sumando un total de 743 casos anuales. Sin embargo, debido a la variabilidad de las patologías, se considerará la definición previamente establecida de herida crónica como la población objetivo del presente dictamen.

Con todo esto, los médicos especialistas postulan que PHMB, solución o gel, podría constituirse en una alternativa viable para pacientes con heridas crónicas que requieren curaciones a largo plazo.

El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de PHMB, solución o gel, para el tratamiento de pacientes con heridas crónicas en piel, comparado con SSN.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: POLIHEXANIDA 0.1 % + UNDECILENAMIDOPROPIL BETAINA 0.1 %

Principio activo o mecanismo de acción

La PHMB consiste en un compuesto incoloro e inoloro que inhibe el crecimiento bacteriano. Cuenta con dos principios activos: polihexanida, y betaína. El primer

[3] Puntaje de severidad BWAT: 13 – 20 (severidad mínima), 21 – 30 (severidad leve), 31 – 40 (severidad moderada) y 41 – 65 (severidad crítica).

principio activo, la polihexanida es un compuesto sintético que es similar a los péptidos antimicrobianos (AMP, por sus siglas en inglés), los cuales tienen una actividad antimicrobiana, antifúngica y antiviral, produciendo lisis celular al destruir la capa lipopolisacárida (Yasuda, Ohmizo, y Katsu 2003; Barrett, Battacharyya, y Butcher 2010). El segundo principio activo, la betaína, es un surfactante alcaloide anfotérico, cuyo extremo hidrofílico atrapa cuerpos extraños, mientras que su extremo hidrofílico permanece en la solución, por lo que, al ser enjuagado, retira consigo los cuerpos extraños atrapados, así como interferir con la producción de homoserina lactona, molécula que brinda la resistencia a los *biofilms* (Andriessen y Eberlein 2008).

A nivel internacional, los principales nombres comerciales de PHMB son: Prontosan®, Curatec®, Lavasept®, Dermisept®, entre otros. A nivel mundial, Prontosan® es la marca más empleada, y a nivel de Perú es la única marca disponible en el registro de dispositivos médicos de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).

Clasificación de riesgo e indicaciones de uso

En la base de datos de clasificación de productos de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, PHMB tiene el código de clasificación de producto FRO[4] (FDA 2020b). Asimismo, PHMB se encuentra aprobado por la FDA para comercialización en los Estados Unidos desde el año 2011, encontrándose catalogada como un dispositivo médico clase II[5] con indicación de uso para la limpieza de heridas, y humectar gasas para la limpieza de heridas menores, abrasiones, laceraciones y quemaduras menores (FDA 2020b).

En el Perú, esta tecnología se encuentra registrada en la DIGEMID con los siguientes Registros Sanitarios:

Tabla N° 2: Cuadro comparativo entre presentaciones de PHMB

Presentación	Solución (Frasco de 350 ml y ampolla de 40ml)	Gel (30ml)
Fabricante	B. Braun Medical AG	Holopack Verpackungstechnik GmbH
Representante	B. Braun Medical Perú S. A.	B. Braun Medical Perú S. A.
Fecha de vencimiento	19/1/2024	17/6/2020
R.S.	DM369 E	DM7677E

Fuente: Registro Sanitario de Dispositivos Médicos - DIGEMID (http://www.digemid.minsa.gob.pe/conpro.asp) - Fecha de consulta: 06.01.2020

[4] Código FDA que abarca apósitos que contienen nuevos materiales, medicamentos o agentes biológicos.
[5] Clase II: dispositivos médicos con un riesgo moderado a alto.

Reportes de seguridad

A la fecha, se han registrado 66 reportes de eventos adversos, principalmente reacciones alérgicas, asociadas con el uso de *Prontosan*® y *Prontosan Wound Irrigation Solution* en la plataforma *Manufacturer and User Facility Device Experience* (MAUDE) de la FDA (FDA 2020a).

Costos

Según la información proporcionada en las Cartas N° 3804 y 3807-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2018 se puede calcular el costo de PHMB por paciente de la siguiente manera:

Tabla N° 3: Estimación de costos de adquisición.

Presentación	Frecuencia de uso	Cantidad promedio por paciente	Precio unitario (S/)[6]	Precio total por paciente (S/)	Número promedio anual de pacientes[7]	Costo total anual (S/)
Solución 350 ml	Diario	3	80.00	240.00	743	178 320
Gel 30 ml		9	65.00	595.00		442 085
Solución salina normal 1000ml		5	2.24	11.20		8321.6

Fuente: Cartas N° 3804 y 3807-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2018, Sistema Informático SAP de EsSalud

[6] Precio unitario referido por los especialistas (PHMB) u obtenido del sistema SAP (SSN)
[7] Estimación de los especialistas

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para responder a la pregunta de investigación, planteada en la Tabla N° 1, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Cochrane Library, y el repositorio Ovid. La búsqueda sistemática fue suplementada con una búsqueda manual de páginas de las diferentes sociedades médicas, y en las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y la lista de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, a fin de identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidos por la estrategia de búsqueda. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda de la información para responder a la pregunta PICO se basó en término relacionados con la población de interés, la intervención y el tipo de publicación de interés. Para ello se emplearon término MeSH, términos controlados y términos generales de lenguaje libre con operadores booleanos, de acuerdo a las bases de datos empleados en la búsqueda. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tablas 1 - 4 del Material Suplementario.

Los registros obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias Zotero® (https://www.zotero.org/) donde se fusionaron y eliminaron duplicados manualmente. Seguidamente, se empleó el aplicativo web Rayyan (http://rayyan.qcri.org/) para hacer la evaluación de los registros en base a títulos y resúmenes que guarden relación con la pregunta PICO validada y seleccionar aquellos que serán evaluados a texto completo.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

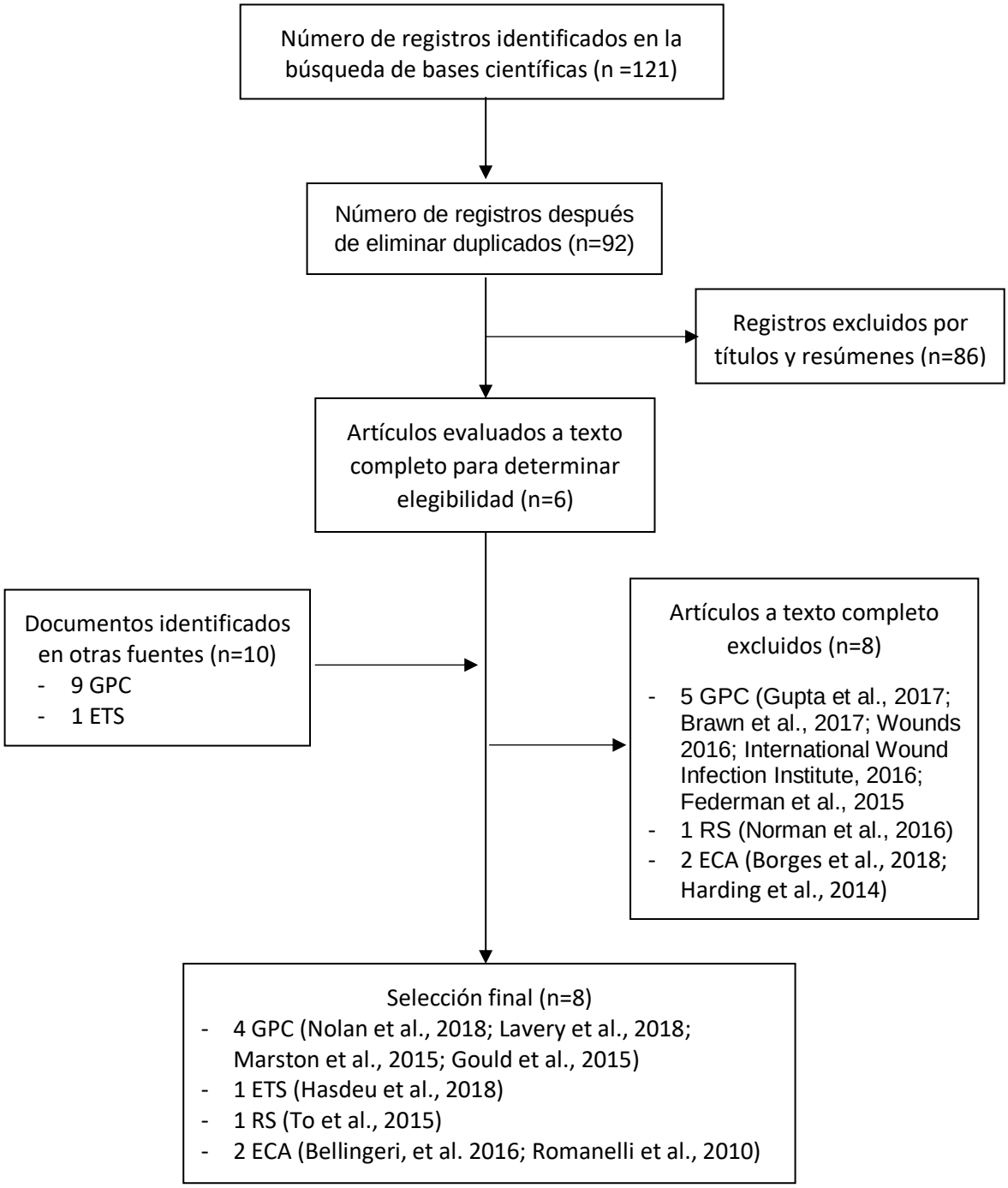
La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis y/o ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. No se fijaron restricciones de idioma ni localización geográfica. Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas.

Se han excluido revisiones narrativas de la literatura, reportes o serie de casos, editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor e informes técnicos de casas comerciales. Asimismo, se han excluido las guías, revisiones y estudios que tengan 10 años de antigüedad, a menos que se considere, de manera excepcional, que el estudio aporte a la elaboración del dictamen preliminar.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, lo que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o a los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Como producto de la búsqueda bibliográfica, se han incluido cuatro GPC, una ETS, una RS y dos ECA que responden a la pregunta PICO (Tabla N° 1). A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S[8], siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Nolan, M., 2018. "HSE *National Wound Management Guidelines* 2018" *Office of the Nursing & Midwifery Services Director.*

- Lavery, L. Davis, K. Berriman, S. et al., 2016. "WHS guideline update: diabetic foot ulcer treatment guidelines" Wound Healing Society. *Wound Repair and Regeneration* (2016) 24 112-126.

- Marston, W. Tang, J. Kirsner, R. et al. 2015 – "Wound healing society 2015 update on guidelines for venous ulcers" *Wound Repair and Regeneration* (2016) 24 136-144.

- Gould, L. Stuntz, M. Giovannelli, M. et al., 2015. "Wound healing society 2015 update on guidelines for pressure ulcers" *Wound Repair and Regeneration* (2016) 24 145-162.

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Gupta, S. Andersen, C. Black, J. et al., 2017 - "*Management of chronic wounds: diagnosis, preparation, treatment, and follow-up.*" Wounds 2017 Sep; 29(9): S19-S36. Brevemente, se trata de un documento de consenso de expertos que busca proveer un instrumento que guíe el diagnóstico, la preparación, el tratamiento y el seguimiento de las heridas crónicas. Sin embargo, este documento no sigue la metodología GRADE de reporte de las recomendaciones de acuerdo al nivel de evidencia.

- Brawn, K., 2017 - *Guidelines for the assessment & management of wounds. Northamptonshire Healthcare. NHS Foundation Trust*. Brevemente, esta GPC no

[8] El modelo de Haynes **6S** contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y meta-análisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (***S****tudies* en inglés).

fue incluida porque no cumple con los criterios metodológicos de selección y reporte de los estudios según su nivel de evidencia.

- Wounds Australia, 2016. *Standards for wound prevention and management* 3rd edition Cambridge Media: Osborne Park, WA; 2016. Esta GPC no fue incluida debido a que no realiza una búsqueda sistemática de la literatura, ni la graduación de la evidencia recopilada.

- International Wound Infection Institute, 2016. "*Wound infection in clinical practice. Principles of best practice*." International Consensus Update 2016. Brevemente, este documento es un consenso de expertos sobre el manejo de las infecciones en heridas. Sin embargo, no especifican el nivel de evidencia, ni el grado de las recomendaciones que brindan, por lo que no cumple con el rigor metodológico requerido.

- Federman, D. Ladiiznski, B. Dardik, A. et al., 2015. "*Wound healing society 2014 update on guidelines for arterial ulcers*" Wound Repair and Regeneration (2016) 24 127-135. Brevemente, no fue incluida por no tener recomendaciones que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Hasdeu, S. Carrasco, G. Montero, G. 2018. "Undecilenamidopropil betaína (Prontosan solución/gel), apósito de plata nanocristalina (Acticoat), apósito de cadexómero de yodo (Iodosorb)". Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IERTS). Comité Provincial de Biotecnología. Ministerio de Salud de Argentina.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- To, E. Dyck, R. Gerber, S. et al., 2016. "The effectiveness of topical polyhexamethylene biguanide (PHMB) agents for the treatment of chronic wounds: a systematic review. Surg Technol Int 2016 Oct 26; 29:45-51.

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Norman, G. Dumville, J. Moore, Z. et al., 2016. "*Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers" Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. N°.; CD011586. Brevemente, esta revisión sistemática comparó el uso de antibióticos y

antisépticos en úlceras por presión. Esta revisión sistemática realiza la comparación entre el uso de PHMB en forma de vendaje y administrado mediante hisopado en la erradicación del Estafilococo Aureus resistente a la meticilina, y la disminución del nivel de dolor en úlceras por presión, por lo que no responde a la pregunta PICO.

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Bellingeri, A. Falciani, F. Traspedini, P. et al., 2016. *"Effect of a wound cleansing solution on wound bed preparation and inflammation in chronic wounds: a single-blind RCT" Journal of wound care* Vol 25, N° 3, March 2016.

- Romanelli, M. Dini, V. Barbanera, S. Bertone, M., 2010. "*Evaluation of the efficacy and tolerability of a solution containing Propyl Betaine and Polihexanide for wound irrigation" Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23 (suppl 1):41-44.

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Borges, E. Frison, S. Honorato-Sampaio, K. et al., 2018. *"Effect of polyhexamethylene Biguanide Solution on bacterial load and biofilm in venous leg ulcers: a randomized controlled trial" Journal of wound, ostomy & continence nursing* 45(5); 425-431, September/October 2018. Brevemente, este estudio compara el efecto de PHMB y de SSN sobre la carga bacteriana y el *biofilm* en úlceras venosas en miembros inferiores. Este estudio refiere que la reducción de la carga bacteriana en las heridas fue similar en los que recibieron PHMB como SSN. Sin embargo, este estudio se limita a analizar la carga bacteriana, la cual no equivale a la presencia de una infección, por tanto, no analiza desenlaces clínicamente relevantes establecidos en la pregunta PICO.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: Tras la búsqueda en la página web www.clinicaltrials.gov se identificaron los siguientes ensayos clínicos:

- Ensayo clínico no publicado*: Pilot, Randomized, Double-blind, Controlled Clinical Trial on the Combined Efficacy of Prontosan Wound Irrigation Solution and Prontosan Wound Gel in the Reduction in Size and Change in Bioburden of Hard-to-heal Venous Leg Ulcers. 2014. (*NCT01153633). Brevemente, consiste en un ECA de fase 3 cuyos resultados no han sido publicados en una revista científica registrada en una base de datos bibliográfica, por lo que no fue incluido como evidencia. El estudio realizó la comparación entre el uso de PHMB en solución y gel, en comparación con SSN y gel inactivo durante dos semanas.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Nolan, M., 2018. "*HSE National Wound Management Guidelines 2018" Office of the Nursing & Midwifery Services Director* – HSE (Nolan, M 2018)

Esta GPC para el manejo de heridas de la Agencia Ejecutiva para la Salud y Seguridad del Reino Unido (HSE, por sus siglas en inglés) constituye una actualización de la última publicación realizada en el año 2009 y se desarrolló de acuerdo a los procedimientos estandarizados disponibles en la página web https://www.hse.ie/eng/about/who/qid/use-of-improvement-methods/nationalframeworkdevelopingpolicies/. Los autores refieren no haber recibido auspicio de la industria, la GPC estuvo financiada por la HSE. Esta guía empleó el sistema de gradación del nivel de evidencia y recomendación de las guías, y en caso no se podía emplear, se empleó un sistema de gradación elaborado por miembros del grupo de revisores de la guía para clasificar el grado de recomendaciones de acuerdo al nivel de evidencia del cual se obtuvo la información[9].

La guía no brinda recomendaciones específicas sobre el uso de PHMB, solución o gel, o SSN para la limpieza de heridas, por el contrario, recomienda el uso de agua bebible, en caso no se encuentre disponible, es aceptado el uso de agua hervida enfriada o agua destilada para la limpieza de heridas (grado de recomendación A). Asimismo, se acepta el uso de agua potable (grado de recomendación D).

Con respecto, con las recomendaciones para la limpieza del *biofilm*, la guía tampoco hace recomendaciones sobre una solución específica, sino que recomienda que los clínicos lleven a cabo un manejo multimodal del *biofilm*, incluyendo antibióticos, agentes *anti-biofilm*, antimicrobianos selectivos y realizar desbridamientos frecuentes (grado de recomendación D). Así, si bien la guía no recomienda el uso de PHMB, solución o gel, de manera explícita para la limpieza del *biofilm*, cita el estudio de Bellingeri et al., 2016, el cual fue evaluado al detalle en la sección de ECA, donde se sugiere una mayor eficacia de PHMB solución frente a SSN para la limpieza de úlceras por presión.

Dentro de las limitaciones de esta GPC, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE-HS Research Team 2018), esta guía no describe de manera clara la limitaciones y fortalezas de cada estudio empleado como evidencia. Asimismo, las recomendaciones no se encuentran vinculadas individualmente con la evidencia que lo sustente.

[9] Grado de recomendación según el nivel de evidencia: A: información proveniente de múltiples ECA o meta-análisis, B: información proveniente de un ECA o estudios no aleatorizados grandes, C: recomendaciones de GPC, D: consenso de expertos, estudios pequeños, estudios retrospectivos y registros.

En conclusión, esta guía no brinda recomendaciones específicas sobre el uso de PHMB o SSN para realizar la limpieza de las heridas crónicas. Por otro lado, recomienda un manejo multimodal de los *biofilm*, incluyendo antibióticos, agentes *antibiofilm*, antimicrobianos selectivos y realizar desbridamiento frecuente. La evidencia en que se basan estas recomendaciones está limitada a un ECA, a estudio observacionales y consensos de expertos.

Lavery, L. Davis, K. Berriman, S. et al., 2016. "WHS guideline update: diabetic foot ulcer treatment guidelines" Wound Healing Society. Wound Rep Reg (2016) 24 112-126 (Lavery et al. 2016)

Esta GPC para el manejo de úlceras de pie diabético fue elaborada por la Sociedad de la Curación de Heridas (WHS, por sus siglas en inglés). La WHS es una organización sin fines de lucro compuesta por científicos clínicos, científicos de ciencias básicas y especialistas en el cuidado de heridas. Esta GPC constituye una actualización de la última publicación realizada en el año 2006. No refieren financiamiento por parte de la industria, más si refiere la participación de representantes de la industria en la elaboración de la guía. Desde las bases de datos PubMed, Embase y la Librería Cochrane se seleccionaron meta-análisis, revisiones sistemáticas, ECA, series retrospectivos, casos clínicos y consensos de expertos publicados desde el año 2006, y en idioma inglés. Las GPC recogidas fueron valoradas mediante un consenso Deplhi entre los miembros del panel de expertos académicos, clínicos, investigadores y representantes de la industria. Luego, la evidencia fue catalogada en tres niveles de acuerdo a los estudios que lo sustenten[10].

La guía no hace recomendaciones específicas sobre el uso de PHMB, solución o gel, o SSN para la limpieza de úlceras diabéticas. Sin embargo, recomienda el uso de una solución no tóxica, neutral y no irritante al realizar la limpieza inicial de la herida crónica, y en cada cambio de apósitos (Evidencia nivel III). En este último punto, la guía menciona que usualmente se recomienda el uso de SSN o agua para la irrigación y limpieza de las heridas para remover los residuos que impiden la cicatrización adecuada de las heridas crónicas. Sin embargo, no citan evidencia que evalúe directamente el uso de SSN.

Además, esta guía indica que los antisépticos tópicos (lo cual incluye a PHMB, solución o gel) no son efectivos para la curación de las heridas (Evidencia nivel I). Esto bajo el principio de que los antimicrobianos tópicos y las terapias antisépticas disminuyen la

[10] Evidencia nivel I: Meta-análisis de ECA, por lo menos dos ECA, o múltiples experimentos de laboratorio con por lo menos dos series clínicos que respalden los resultados del laboratorio. Evidencia nivel II: Por lo menos un ECA y por lo menos dos series clínicos u opiniones de expertos con revisiones de la literatura que soporten la intervención, o evidencia experimental convincente, mas no en humanos. Evidencia nivel III: Información sugestiva que prueben los principios, sin evidencia de meta-análisis, ECA o series clínicos múltiples.

carga biológica, mas no mejora la cicatrización de las heridas crónicas. Sin embargo, no se cita ningún estudio que evalúe PHMB, solución o gel, que permita corroborar la falta de eficacia de PHMB en la limpieza de las heridas crónicas.

Dentro de las limitaciones de esta GPC, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE-HS Research Team 2018), los autores incluyeron estudios controlados en animales, por lo que se varió la clasificación del nivel de evidencia de los estudios. También hacen referencia a que algunos miembros del comité evaluador refirieron no contar con la experiencia requerida para evaluar todas las secciones de las GPC.

De lo anterior podemos ver que la WHS no brinda recomendaciones específicas sobre el del uso de PHMB, solución o gel, ni de SSN para la limpieza de úlceras diabéticas; además, menciona que la terapia antiséptica, en general, no mejora la curación de heridas.

En conclusión, esta guía no brinda recomendaciones sobre el uso de PHMB, solución o gel, ni de SSN, para la irrigación y limpieza de las úlceras de pie diabético. No obstante, recomienda el uso de una sustancia neutral, no tóxica y no irritante, haciendo referencia al uso de SSN, por lo que se entiende que sería una intervención aceptada.

Marston, W. Tang, J. Kirsner, R. et al., 2015. "Wound healing society 2015 update on guidelines for venous ulcers" Wound Rep Reg (2016) 24 136-144 (Marston et al. 2016)

Esta GPC para el manejo de las úlceras venosas también fue elaborada por la WHS, constituyendo una actualización de la última publicación realizada en el año 2006 y comparte la misma metodología que la GPC elaborada por WHS anteriormente descrita, conservando los mismos niveles de evidencia. No refieren financiamiento por parte de la industria, más si refiere la participación de representantes de la industria en la elaboración de la guía.

Esta GPC no brinda recomendaciones específicas sobre el uso de PHMB, solución o gel, o SSN, para la irrigación y limpieza de las úlceras venosas, sin embargo, recomienda que las heridas deben ser limpiadas al inicio de su manejo, y en cada cambio de apósito mediante una solución no tóxica, neutral y no irritante (evidencia nivel III). En este último punto, la guía refiere que usualmente se recomienda el uso de SSN o agua para irrigar y limpiar el lecho de la herida, por lo que se entiende que sería una intervención aceptada.

Los autores refieren que no existe evidencia nueva, por lo que mantienen las recomendaciones de la guía WHS del año 2006. De acuerdo a lo anterior, la guía del

año 2006 fundamenta sus recomendaciones en la revisión de literatura de Rodeheaver, et al., 1997, y los estudios de Morris et al., 1994, Rodeheaver et al., 1980, y Hamer et al., 1975. Brevemente, estos estudios refieren que el uso de agentes antisépticos, en general, implica un riesgo de toxicidad, por lo que recomiendan el uso de una solución no tóxica, neutral y no irritante, siendo la SSN usualmente empleado para realizar el lavado de las úlceras venosas. Estos estudios no fueron analizados con mayor profundidad en este dictamen por no cumplir con el criterio de antigüedad establecido.

Dentro de las limitaciones de esta GPC, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE-HS Research Team 2018), los autores tuvieron que cambiar la clasificación del nivel de evidencia de los estudios al incluir estudios controlados en animales. También hacen referencia de la falta de experiencia para evaluar todas las secciones de las GPC por parte de algunos miembros del comité evaluador.

En conclusión, esta guía no brinda recomendaciones específicas sobre el uso de PHMB, solución o gel, o SSN para la limpieza de las úlceras venosas. Por otro lado, mantiene las recomendaciones de la versión del año 2006, en la cual se considera aceptable el uso de SSN para el lavado de úlceras venosas, ante la falta de evidencia sobre el uso de una solución en específico.

Gould, L. Stuntz, M. Giovannelli, M. et al., 2015. "Wound healing society 2015 update on guidelines for pressure ulcers" Wound Rep Reg (2016) 24 145-162 (Gould et al. 2016)

Esta GPC para el manejo de úlceras por presión también fue elaborada por la WHS, constituye una actualización de la última publicación realizada en el año 2006, comparte la misma metodología que las GPC elaborada por WHS anteriormente descritas, y conserva los mismos niveles de evidencia. No refieren financiamiento por parte de la industria, más si refiere la participación de representantes de la industria en la elaboración de la guía.

Esta guía recomienda evitar el uso de antisépticos para el lavado de heridas, ante el riesgo de destruir el tejido de granulación en el lecho de la herida, y, por el contrario, recomienda el uso de agua potable (evidencia nivel I). También recomienda que las heridas sean limpiadas al inicio de su manejo, y en cada cambio de apósito mediante una solución no tóxica, neutral y no irritante (evidencia nivel III). Los autores de la guía refieren que los resultados de una RS de Cochrane (Fernández et al., 2008) apoya el uso de soluciones no tóxicas, como solución salina, agua y ácido acético. De la evidencia citada para formular dicha recomendación, sólo el ECA de Romanelli, 2010 responde a la pregunta PICO del presente dictamen al evaluar la eficacia y tolerancia

de PHMB, solución o gel, en la irrigación de heridas crónicas, por lo que será analizado más adelante en el presente dictamen.

Dentro de las limitaciones de esta GPC, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE-HS Research Team 2018), se cambió la clasificación del nivel de evidencia de los estudios debido a que se incluyeron como evidencia a estudios controlados en animales. Por otro lado, hacen mención que algunos miembros del comité evaluador reconocieron la falta de experiencia para evaluar todas las secciones de las GPC.

Finalmente, esta guía recomienda el uso de soluciones no tóxicas, neutrales y no irritantes, entre los cuales menciona el uso de SSN para la limpieza de úlceras de presión. Por el contrario, recomienda evitar el uso de antisépticos para la limpieza de heridas debido a su capacidad de destruir el tejido de granulación.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Hasdeu, S. Carrasco, G. Montero, G. 2018. "Undecilenamidopropil betaína (Prontosan solución/gel), apósito de plata nanocristalina (Acticoat), apósito de cadexómero de yodo (Iodosorb)". Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Comité Provincial de Biotecnología. Gobierno de la Provincia del Neuquen. Ministerio de Salud (Santiago Hasdeu, Gabriela Carrasco, y Guadalupe Montero 2018)

Este Informe Rápido de ETS evaluó la eficacia y costo-efectividad de Undecilenamidopropil betaína (Prontosan solución/gel), apósito de plata nanocristalina (Acticoat), y apósito de cadexómero de yodo (Iodosorb). Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Cochrane Database, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD), BRISA y otros sitios especializados en ETS. Se debe hacer notar una incongruencia con respecto a las fechas dado que indican como fecha de realización de la ETS mayo 2018, también refieren que incluyeron estudios publicados hasta mayo 2019, sin encontrar estudio alguno de ese año en la ETS, y tener el campo de fecha de actualización en blanco.

El comité evaluador de la ETS recomienda, de acuerdo a GRADE[11], de manera débil el uso de PHMB solución para la curación de úlceras en pie diabético. Esto debido a que la evidencia ha mostrado ser de baja o muy baja calidad. Los estudios en que se basaron la recomendación son las RS de Galarza et al., 2018; To et al., 2016 y Escola, el estudio observacional de Durante et al., 2014, el estudio de Ricci et al., 2018 y la serie de casos

[11] http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm

de Moore et al., 2016. De estos estudios, sólo las RS de To et al., 2016 y de Galarza et al., 2018 respondieron a la pregunta PICO del presente dictamen.

La RS de To et al., 2016 analizó seis ECA sobre el uso de PHMB, en distintas presentaciones, en comparación con otras soluciones, para el tratamiento de las heridas crónicas, por lo que será analizado más adelante en el presente dictamen. Por otro lado, la RS de Galarza et al., 2018 evaluó a 11 estudios sobre el uso de PHMB en distintas presentaciones (solución, gel, espuma y apósitos), en comparación con diversas soluciones (SSN, lactato de Ringer, sulfadiazina de plata, apósitos con plata) y en múltiples poblaciones (heridas infectadas, heridas crónicas difíciles de curar, úlceras venosas, quemaduras). De este modo, los autores de esta RS han pretendido resumir las conclusiones de los distintos estudios ignorando las diferencias marcadas en la población de estudio, el agente de intervención o de comparación. Finalmente, si bien la RS de Galarza et al., 2018 no será evaluado por sus limitaciones metodológicas evidentes, sí serán analizados en el presente dictamen los estudios de Bellingeri et al., 2016 y Romanelli et al., 2010, dado que son los únicos estudios que responden a la pregunta PICO en cuestión.

De este modo, si bien esta ETS recomienda de manera débil el uso de PHMB en la curación de úlceras en pie diabético, las limitaciones de la evidencia identificada no permiten aseverar que exista un beneficio clínicamente relevante del uso de PHMB sobre el uso de SSN en la curación de úlceras en pie diabético.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

To, E. Dyck, R. Gerber, S. et al., 2016. "The effectiveness of topical polyhexamethylene biguanide (PHMB) agents for the treatment of chronic wounds: a systematic review. Surg Technol Int 2016 Oct 26; 29:45-51 (To et al. 2016)

Esta revisión sistemática fue llevada a cabo por dos revisores empleando las bases de datos PubMed, Ovid MEDLINE, CINAHL, Embase, Cochrane Library, Scopus y ProQuest, luego los resultados fueron reevaluados por cuatro revisores de acuerdo a la herramienta CONSORT 2010.

El objetivo de esta RS fue determinar la eficacia del uso tópico de PHMB solución en facilitar la curación de las heridas, en disminuir la carga bacteriana, en el manejo de las infecciones bacterianas, valorar los eventos adversos, y, por último, determinar si el uso tópico de PHMB solución es más eficaz que el uso de apósitos con y sin agentes antimicrobianos.

Esta RS incluyó ECA en inglés publicados entre 1946 y 2014, que evaluaran la tolerancia y efectividad de PHMB solución en la limpieza de heridas crónicas en adultos. Los desenlaces valorados fueron: curación de herida (porcentaje o superficie del área reducido, y tipo de tejido en el lecho de la herida), carga bacteriana, nivel de dolor, olor, calidad de vida y eventos adversos.

Resultados

Esta RS identificó 1725 estudios, de los cuales sólo seis ECA cumplieron los criterios de inclusión. Estos seis estudios, que tuvieron un seguimiento promedio de dos a cinco semanas, tuvieron una gran variabilidad en los grupos de intervención, al incluir apósitos con PHMB, PHMB en espuma, y PHMB en gel/solución; y en los grupos control, abarcando apósitos con plata, SSN, apósitos y espuma sin antibióticos e hisopos impregnados de PHMB.

Con respecto a la pregunta PICO, sólo el estudio de Romanelli et al., 2010 realiza la comparación entre el uso de PHMB solución y SSN, reportando que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la curación de heridas al comparar PHMB solución, con SSN. Por otro lado, la reducción del dolor fue mayor en los que recibieron PHMB solución. Sin embargo, no adjuntaron valores estadísticos que permita analizar a profundidad dichos resultados.

Conclusiones

Esta RS muestra la escasa evidencia, y su bajo nivel de calidad, sobre la comparación entre PHMB solución y SSN en la limpieza de las heridas crónicas. El único estudio que responde a la pregunta PICO del presente dictamen es el estudio de Romanelli et al., 2010 el cual no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la curación de las heridas, ni en el nivel de dolor al comparar PHMB solución con SSN. El estudio de Romanelli et al., 2010 será analizado más adelante en el presente dictamen.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Bellingeri, A. Falciani, F. Traspedini, P. et al., 2016. "*Effect of a wound cleansing solution on wound bed preparation and inflamation in chronic wounds: a single-blind RCT*" Journal of wound care Vol 25, N° 3, March 2016 (Bellingeri et al. 2016)

Este estudio trata de un ECA realizado en pacientes externos y hospitalizados de seis centros médicos en Italia. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con úlceras por presión categoría II o III[12], según la clasificación de NPUAP/EPUAP para úlceras por

[12] Clasificación NPUAP/EPUAP: Úlceras categoría II: pérdida parcial del grosor de la piel (flictena), Úlceras categoría III: pérdida total del grosor de la piel.

presión, así como pacientes con score Braden[13] ≥ 10 para pacientes con úlcera por presión o lesión vascular, heridas menores a 80cm^2. Mientras que, se excluyeron a los pacientes más graves, enfermos terminales, pacientes con tratamiento antibiótico en los últimos 10 días, score Braden <10, en terapia inmunosupresora, pacientes con pie diabético y con heridas necróticas. El personal encargado de la valoración de la evolución de las heridas estaba cegado y fue entrenado en el uso de la herramienta BWAT. Se calculó un tamaño de muestra de 165 pacientes por grupo (es decir, 330 pacientes en total), para tener un poder de 90 % y un nivel de significancia de 5 %. Se realizó un análisis por protocolo de los sujetos de estudio. Los autores refieren haber recibido material para el estudio de parte de B. Braun Milano SpA e hizo los pagos a los comités de ética de las distintas sedes de estudio.

Este ECA de etiqueta abierta responde directamente a la pregunta PICO de este documento, dado que el objetivo del estudio fue comparar la eficacia clínica del uso de PHMB solución con SSN en la limpieza del lecho de heridas crónicas, valorando los signos inflamatorios y el tamaño de la herida en pacientes con úlceras por presión y úlceras vasculares. El desenlace primario de eficacia fue la mejora de la herida, valorado con el puntaje de la herramienta BWAT (Bates-Jensen, Vredevoe, y Brecht 1992). Los desenlaces secundarios de eficacia fueron: eventos adversos y dolor, este último fue evaluado mediante la escala visual analógica (VAS).

El puntaje BWAT contempla múltiples características de las heridas, como el tamaño y la profundidad de la herida, la presencia de exudado o necrosis, la presencia de tejido en granulación o de epitelización, y la coloración de la piel, entre otros factores. Cada factor es calificado del 1 al 5 según su estado de curación, obteniéndose el puntaje de BWAT que define la severidad de la herida, por lo que una herida de severidad mínima equivale a 13 – 20 puntos, una herida de severidad leve, a 21 – 30 puntos, una herida de severidad moderada, a 31 – 40 puntos, y una herida de severidad crítica, a 41 – 65 puntos. Por otro lado, en la escala VAS, tener 0 puntos equivale a no tener dolor, y 10 puntos equivale al peor dolor posible. Los seguimientos se llevaron a cabo a los 0, 7, 14, 21 y 28 días del estudio.

Resultados

Se reclutaron 289 pacientes entre junio 2010 y diciembre 2013, siendo estos distribuidos en 143 y 146 pacientes en el grupo que recibió PHMB solución y SSN, respectivamente, llevándose a cabo un análisis por intención a tratar. Se reportaron dos abandonos en el grupo que recibió PHMB, y seis en el grupo que recibió SSN, así como un fallecido en este último grupo.

[13] Puntaje Braden: escala que mide riesgo para desarrollar úlcera por presión según percepción sensorial, humedad, actividad, movilidad, nutrición y fricción y ruptura del tejido circundante a la herida (Gadd, M & Morris, S., 2014).

De relevancia para la pregunta PICO, los resultados reportados son los siguientes:

Desenlace primario de eficacia:
A los 28 días de tratamiento, el puntaje BWAT mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo que recibió PHMB, en comparación con el grupo que recibió SSN, (p=0.0248). El estudio no muestra los resultados precisos de BWAT durante el seguimiento, sin embargo, se aprecia en la figura N° 2 del artículo que el puntaje BWAT de los que recibieron PHMB durante 28 días, pasaron de 25.9 puntos a menos de 15 puntos, y el grupo que recibió SSN, pasó de 25.45 a un valor entre 20 y 25 puntos.

Desenlaces secundarios:

Nivel de dolor
A los 28 días de tratamiento, el nivel de dolor fue similar en ambos grupos de estudio, siendo calificado en promedio con 3 puntos, presentando cambios mínimos durante los 28 días de seguimiento. No se presentaron cambios significativos en el dolor asociado a la evaluación de la herida, al cambio de apósitos, o en el tiempo entre los cambios de apósitos.

Eventos adversos
No se presentaron eventos adversos en el estudio.

Comentarios
Este estudio muestra que, luego de 28 días de tratamiento, el uso de PHMB disminuye significativamente el puntaje BWAT, en comparación con el uso de SSN. Teniendo en cuenta que el puntaje de 21 a 30 equivale a severidad leve, y el puntaje de 13 a 20, a severidad mínima. El grupo que recibió PHMB solución pudo disminuir, según el puntaje BWAT, la severidad de las heridas (de 25.9 puntos a menos de 15 puntos), mientras que los que recibieron SSN, permanecieron en la misma categoría (de 25.45 puntos a un valor no especificado entre 20 y 25 puntos). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la valoración del nivel del dolor, ni en los eventos adversos, al comparar PHMB solución con SSN en pacientes con úlceras por presión o úlceras vasculares.

Con respecto a las limitaciones, el estudio fue de etiqueta abierta, siendo que los participantes y el personal del estudio tenían conocimiento de la intervención asignada. Esto pudo haber influenciado los comportamientos de los pacientes y el desempeño de los investigadores al saber qué solución se encontraban recibiendo, lo pudo haber llevado a encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las había. Otra limitación importante fue la corta duración del estudio, y que además no pudo reclutar el número de sujetos requerido para tener el poder estadístico preestablecido. Esto último puede conllevar a que el estudio no detecte diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces evaluados.

Asimismo, al evaluar las características de los pacientes, se aprecia que existe un mayor porcentaje de personas con obesidad y diabetes en el grupo que recibió SSN, mientras que en el grupo que recibió PHMB solución se reportaron más casos de patología infecciosa, trombosis y flebitis. Esto, a pesar que el estudio refiere no haber diferencias en las comorbilidades. La importancia de resaltar estas diferencias en los grupos de estudio se basa en que cada uno de las comorbilidades mencionadas puede constituirse una variable confusora, pudiendo alterar el resultado final del estudio al incrementar o disminuir la probabilidad de curación de las heridas crónicas. Por último, los resultados no muestran los valores puntuales de cada grupo de estudio, y se evidenció un mayor número de abandono en el grupo de solución, por lo que se debe tener en cuenta el sesgo de desgaste.

Si bien este ECA refiere que el uso de PHMB reduce la severidad de las heridas en las úlceras por presión y úlceras vasculares, no muestra los resultados puntuales, ni reduce el nivel de dolor, al ser comparado con SSN para el tratamiento de úlceras vasculares y úlceras por presión. A pesar de estos resultados a favor de PHMB, se debe tener en cuenta las limitaciones del estudio, dentro del cual se encuentra ser de etiqueta abierta, así como el hecho que los grupos de estudio presenten características basales desbalanceadas, ni contar con el número mínimo de sujetos de estudio planteado por los autores. Estas limitaciones pueden conllevar a que los resultados del estudio sean alterados por el comportamiento de los sujetos de estudio, los investigadores, la no detección de eventos por ser una población de estudio reducido y que sean susceptibles a la influencia de posibles variables confusores.

Romanelli, M. Dini, V. Barbanera, S. Bertone, M., 2010. *"Evaluation of the efficacy and tolerability of a solution containing Propyl Betaine and Polihexanide for wound irrigation" Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23(suppl 1):41-44 (Romanelli et al. 2010)

Este ECA de etiqueta abierta y monocéntrico fue llevado a cabo con el objetivo de determinar la eficacia y tolerancia de PHMB solución, en comparación con SSN, en el control de la carga bacteriana y del nivel de dolor en pacientes con heridas crónicas. Este estudio fue parcialmente financiado por B. Braun Medical AG, la compañía farmacéutica que produce PHMB, además, el profesor Marco Romanelli recibió financiamiento bajo el concepto de consulta clínica por parte de B. Braun Medica AG.

Se incluyeron 22 mujeres y 18 hombres, con una edad promedio de 62 ± 3 años. No se llevó a cabo el cálculo del tamaño de muestra. Se clasificaron de manera aleatoria a los pacientes en dos grupos de 20 pacientes, el brazo activo recibió PHMB solución, mientras que el brazo control, SSN. Ambos grupos recibieron cuidado estándar de sus heridas, implicando poliuretano en espuma y compresión elástica durante cuatro semanas.

Los criterios de inclusión fueron: úlcera crónica dolorosa > ocho semanas de antigüedad, signos de insuficiencia venosa, heridas de hasta 100cm^2, haber recibido terapia compresiva por lo menos durante dos semanas antes del estudio, y ser mayor de edad. Mientras que los criterios de exclusión fueron: tener alergia al material empleado, presentar enfermedades sistémicas severas, trombosis venosa profunda (TVP), enfermedad arterial oclusivo, índice ABP < 0.8, inmovilidad del paciente, embarazo, periodo de lactancia, linfoedema severo en miembros inferiores, diabetes complicado, hipercoagulabilidad, trombofilia con TVP.

Los desenlaces del presente estudio, sin diferenciar prioridad entre ellos fueron: tamaño de la herida, nivel de pH de la superficie de la herida, nivel de dolor al momento de la limpieza de heridas. Estos desenlaces fueron evaluados al inicio del estudio, a las dos semanas, a la tercera y la cuarta semana de tratamiento.

De interés para la pregunta PICO, este estudio evaluó el tamaño de la herida, medida mediante un software de planimetría “Silhouette®”, la cual consiste en un programa que, mediante fotografía, realiza la medición del área de superficie y profundidad de las heridas. Los autores refieren que la repetitividad de esta tecnología ha sido probada en heridas vasculares. El nivel de dolor en los pacientes se evaluó mediante una escala VAS validada de 10 mm. Asimismo, para disminuir el riesgo de sesgo, la valoración basal del dolor se realizó previa a la aleatorización de los pacientes.

Resultados

Las características basales de los grupos de estudio no presentaron diferencias estadísticamente significativas. El tiempo de enfermedad promedio fue de 24 meses. Se analizaron 38 pacientes, siendo las dos pérdidas del grupo que recibió SSN y debido a la mudanza de los pacientes. El estudio no indica si el análisis fue por intención a tratar o por protocolo, y en la parte de resultados sólo menciona si hay o no diferencias estadísticamente significativos, sin indicar el número de sujetos en cada grupo, para cada desenlace.

De relevancia para la pregunta PICO, los resultados reportados son los siguientes:

Tamaño de la herida

Este estudio refiere no haber encontrado diferencias en el tamaño de las heridas desde el inicio hasta el final del estudio entre ambos grupos.

Nivel de dolor

Se reportó un menor nivel de dolor en el grupo que recibió PHMB solución, siendo la diferencia reportada como estadísticamente significativa al final del estudio ($p<0.05$).

Eventos adversos

No se presentaron eventos adversos serios y/o inesperados en el estudio.

Comentarios

Este estudio presenta serias limitaciones metodológicas. Los autores no realizaron el cálculo del tamaño muestral requerido para determinar la potencia del estudio, no reportaron una prioridad entre los desenlaces y no mostraron valores puntuales de los resultados. Teniendo en cuenta esto, este estudio reporta no encontrar diferencias en el tamaño de las heridas, ni en la ocurrencia de eventos adversos, más si en el nivel de dolor en las heridas al momento de realizar la limpieza de las mismas, sin embargo, se debe considerar que el estudio presentó un riesgo incrementado de reportar resultados sesgados debido a que el diseño del estudio fue de etiqueta abierta, lo que quiere decir que tanto los sujetos de estudio y los investigadores tenían conocimiento de quien recibió PHMB solución y quien SSN.

Por otro lado, al contar con un número reducido de sujetos de estudio, y un periodo de seguimiento corto, se ve incrementado el riesgo de no encontrar diferencias entre los grupos de estudio. Así, este estudio hace notar que la evidencia sobre la comparación entre PHMB solución y SSN no es de buena calidad por lo que no permite concluir sobre cuál es el mejor tratamiento para la limpieza de las heridas crónicas.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evaluación de la mejor evidencia disponible a la fecha (octubre, 2020) respecto a la eficacia y seguridad del uso de antiséptico polihexanida 0.1 % con undecilenamidopropil betaína 0.1 %, en forma de solución o gel, en comparación con SSN para la limpieza de heridas crónicas en piel por úlceras por presión, úlceras varicosas, úlceras arteriales y úlceras diabéticas. Los desenlaces de interés establecidos en la pregunta PICO fueron, con respecto a la eficacia: tiempo a cicatrización, infección de herida, calidad de vida y nivel de dolor. Mientras que los desenlaces de seguridad fueron eventos adversos (irritación local).

Para este fin, se ha realizado una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistematizada de la evidencia. Así, se han incluido cuatro GPC (Nolan, M 2018; Lavery et al. 2016; Marston et al. 2016; Gould et al. 2016), una ETS (Santiago Hasdeu, Gabriela Carrasco, y Guadalupe Montero 2018), una RS (To et al. 2016) y dos ECA (Bellingeri A 2016; Romanelli et al. 2010), de acuerdo con lo establecido en la pregunta PICO (Tabla N° 1).

Las cuatro GPC identificadas no brindan recomendaciones específicas sobre el uso de PHMB, solución o gel, ni sobre SSN para la limpieza de las heridas crónicas. Las tres GPC de la WHS no encontraron evidencia específica sobre el uso de antisépticos o de SSN, por lo que indican el uso de una solución no irritante, neutral, y no tóxica para realizar la limpieza de heridas por úlcera diabética, úlcera por presión y úlcera arterial, respectivamente. Asimismo, hacen referencia sobre el uso frecuente en la práctica clínica diaria de solución salina, por lo que es considerada una intervención aceptable. Adicionalmente, la guía de la WHS que trata sobre el manejo de las úlceras por presión, recomienda evitar los antisépticos en la limpieza de las úlceras por presión para evitar la destrucción del tejido de granulación. Finalmente, la GPC de la HSE también recomienda el manejo multimodal del *biofilm*, sin hacer referencia a una solución específica.

La ETS del Ministerio de Argentina (Santiago Hasdeu, Gabriela Carrasco, y Guadalupe Montero 2018) hace evidente la falta de estudios que permitan aseverar que existe un beneficio clínicamente relevante con el uso de PHMB. A pesar de ello, la ETS recomienda de manera débil el uso de PHMB solución. Luego de valorar la evidencia mostrada, se concluye que esta ETS no brinda evidencia que permita justificar el empleo de PHMB solución, en vez de SSN, en la curación de úlceras en pie diabético.

La RS de To et al., 2016 hace evidente la escasez de estudios que comparen PHMB en solución y solución salina en la limpieza de las heridas crónicas. De relevancia para la pregunta PICO, esta RS identifica al estudio de Romanelli et al., 2010, en el cual se aprecia que al comparar PHMB en solución con SSN, no hay diferencias estadísticamente significativas en el proceso de curación de las heridas, ni en el nivel

de dolor. Así, esta RS muestra que no existe evidencia sólida sobre algún beneficio clínicamente relevante sobre el uso de PHMB solución, en vez de SSN para la limpieza de las heridas crónicas.

El ECA de Bellingeri et al., 2016 tuvo la finalidad de realizar la comparación directa entre PHMB solución y SSN en la limpieza por cuatro semanas de las úlceras por presión y úlceras vasculares en los miembros inferiores. Este estudio reportó una disminución estadísticamente significativa en el puntaje BWAT a los 28 días de tratamiento, significando una disminución en el nivel de severidad de las heridas tratadas con PHMB solución, en comparación con SSN, donde la reducción del puntaje BWAT no se tradujo en una reducción en el nivel de severidad de las heridas. Por otro lado, no se encontraron diferencias en el nivel de dolor o en los eventos adversos entre ambos grupos. Sin embargo, el estudio no pudo completar el número de sujetos de acuerdo al tamaño de muestra predefinido por los autores, por lo que se debe tener en cuenta que existe un riesgo incrementado de presentarse un error beta, o riesgo de no encontrar una diferencia en el estudio, o por el contrario, de sobreestimar el efecto de una intervención debido a que un cambio mínimo en un estudio con una muestra pequeña puede llevar a un resultado estadísticamente significativo, cuando en realidad no existen diferencias. Además, se debe tener en cuenta que el estudio fue de etiqueta abierta, y los grupos de estudio presentaron características basales desbalanceadas. De este modo, estas limitaciones hacen que los resultados del estudio sean susceptibles de ser alterados por el comportamiento de los sujetos de estudio, los investigadores, así como influenciados por posibles variables confusores.

Con respecto al ECA de Romanelli et al., 2010, este estudio hizo la comparación directa entre PHMB solución y SSN en 40 pacientes con úlceras crónicas dolorosas en miembros inferiores durante cuatro semanas. Se evaluó el tamaño de la herida, el nivel de dolor, los eventos adversos. Este estudio no mostró diferencias en la reducción del tamaño de las heridas, ni en la presentación de eventos adversos entre los que recibieron PHMB solución y SSN por cuatro semanas, más si en el nivel de dolor reportado, sin embargo, no muestra los valores puntuales de este último desenlace. Teniendo en cuenta que, este estudio presenta limitaciones metodológicas por no calcular el tamaño de muestra, ser de etiqueta abierta, tener un tiempo de estudio reducido, se concluye que la evidencia sobre la comparación entre PHMB solución y SSN no es de buena calidad, por lo que no permite concluir respecto a cuál sería la mejor terapia para la limpieza de las heridas crónicas.

Con respecto al tiempo de seguimiento ideal para evaluar las heridas crónicas, de acuerdo al estudio observacional de Lanau-Roig et al., 2017, que incluyó a 15.589 personas mayores de 15 años, se estima que el tiempo de curación de las heridas crónicas presenta una mediana de 152 días. Por otro lado, al revisar la literatura, se observa que estudios como el de Quaglini S. et al., 2001, refieren que el tiempo mínimo para poder valorar la curación de una herida es de cuatro semanas, ya que el progreso

de la cicatrización de una herida durante este periodo es predictor de la cicatrización completa a los tres meses. Asimismo, Frykberg et al., 2015 refieren que la reducción de más del 50% del área de una herida a las cuatro semanas de seguimiento es un predictor fuerte de curación de la herida a los tres meses. Sin embargo, se debe tener en cuenta que lo propuesto por los estudios de Quaglini et al., 2001 y Frykberg et al., 2015 no ha sido validado, además de tener en cuenta la variabilidad del tiempo de enfermedad de las heridas crónicas. En ese sentido, consideramos que el periodo de seguimiento de cuatro semanas, observado en los estudios analizados, es un periodo corto, que no permite valorar los potenciales cambios que puedan ocurrir en el proceso de cicatrización de una herida.

Tomando como base los resultados de los estudios descritos, se puede concluir que no existe evidencia de buena calidad que permita identificar de manera solvente un beneficio clínico adicional con PHMB en comparación con SSN en pacientes con heridas crónicas, por lo que existe incertidumbre sobre el balance riesgo beneficio de PHMB, solución o gel versus SSN. Así, se necesitan futuros ECA para obtener un panorama más certero. Además, cabe resaltar que la mayoría de las guías evaluadas refieren el uso de SSN para la limpieza de heridas crónicas, tecnología sanitaria que se encuentra actualmente disponible en EsSalud.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evaluación de la mejor evidencia disponible a la fecha (octubre, 2020) respecto a la eficacia y seguridad del uso del agente antiséptico Polihexanida 0.1 % más undecilenamidopropil betaina 0.1 % para la limpieza de heridas crónicas en piel (úlceras por presión, úlceras por estasis venosa, úlceras diabéticas y úlceras isquémicas arteriales), en comparación con SSN.

- Como producto de una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección de la evidencia, se han incluido en el presente dictamen preliminar cuatro guías de práctica clínica (GPC), de las cuales tres fueron elaboradas por WHS (Lavery et al., 2018; Marston et al., 2015; Gould et al., 2015), y una por la HSE (Nolan et al., 2018), una ETS del Ministerio de Salud de Argentina (Hasdeu et al., 2018), una revisión sistemática (RS) de To et al., 2016 y dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (Bellingeri et al., 2018 y Romanelli et al., 2010) que respondieron a la pregunta PICO.

- Las cuatro guías incluidas en el presente dictamen no contienen recomendaciones específicas sobre el uso de PHMB, solución o gel, ni sobre SSN para la limpieza de las heridas crónicas. A pesar de ello, las guías si mencionan que la SSN es recomendado frecuentemente en la práctica diaria, por lo que sería una intervención aceptable. Además, en el caso de la guía para úlceras por presión, se recomienda evitar el uso de antiséptico para la limpieza de las heridas crónicas. Además, la guía de la HSE refiere que el manejo del *biofilm* debe ser multimodal, sin mencionar una solución en particular. Con respecto a la ETS, si bien recomienda de manera débil el uso de PHMB, los autores de la ETS no brindan evidencia que permita justificar el empleo de PHMB solución, en vez de SSN, en la curación de úlceras en pie diabético.

- La RS de To et al., 2016 muestra que el único estudio identificado que responde a la pregunta PICO del presente dictamen es el estudio de Romanelli et al., 2010, el cual refiere una disminución en el nivel de dolor, sin presentar valores específicos mas no en la curación de la herida. Así, no reporta evidencia sólida sobre algún beneficio clínicamente relevante sobre el uso de PHMB solución en vez de SSN para el manejo de las heridas crónicas.

- El ECA de Bellingeri et al., 2016 reporta que el uso de PHMB solución reduce el puntaje BWAT, representando una mejora en el proceso de cicatrización, también reporta que no hay diferencias en el nivel de dolor y la ocurrencia de eventos adversos. Sin embargo, dado las diferentes limitaciones metodológicas identificadas, como no lograr completar el número de participantes preestablecido, no reportar los resultados de manera precisa, además de ser de etiqueta abierta, y de corta duración (28 días), este estudio no permite sustentar el uso de PHMB solución en vez de SSN, para la limpieza de las heridas crónicas.

- Por otro lado, el ECA de Romanelli et al., 2010 no mostró diferencias en la reducción del tamaño de las heridas, ni en la presentación de eventos adversos entre los que recibieron PHMB solución y SSN por cuatro semanas, más si en el nivel de dolor reportado, a pesar de ello, el estudio no reporta los valores precisos en los desenlaces de interés. Además, este estudio presenta severas limitaciones metodológicas al ser de etiqueta abierta, tener un tiempo de seguimiento corto, no haber realizado el cálculo de tamaño de muestra, además de haber recibido financiamiento de la industria. Por lo que, no es posible concluir con respecto a una superioridad de PHMB sobre SSN para la limpieza de heridas crónicas.

- De este modo, la evidencia recopilada sobre PHMB, solución o gel, como tratamiento de las heridas crónicas, en comparación con SSN es deficiente y cuenta con severas limitaciones metodológicas. Así, se concluye que la evidencia disponible no permite identificar algún beneficio clínicamente relevante con PHMB, solución o gel, en comparación con SSN, para la limpieza de las heridas crónicas. Además, cabe resaltar que la mayoría de las guías evaluadas refieren el uso de SSN para la limpieza de heridas crónicas, tecnología sanitaria que se encuentra en el catálogo de bienes de EsSalud.

- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de PHMB, solución o gel, para el tratamiento de pacientes con heridas crónicas en piel.

VII. RECOMENDACIONES

El equipo técnico del IETSI se mantiene en actitud expectante frente a la aparición de nueva evidencia científica proveniente de ECA, de buena calidad metodológica que puedan evaluar de manera sólida y consistente los perfiles de eficacia y seguridad de tecnologías innovadoras que puedan ser útiles en el tratamiento de heridas crónicas.

Se recomienda a los médicos especialistas continuar haciendo uso de las tecnologías actualmente disponibles en EsSalud, es decir SSN, considerando que su uso para limpieza de heridas crónicas se encuentra respaldado por las guías de práctica clínica.

En caso de identificar otras posibles alternativas para ser usadas en la población de la pregunta PICO del presente dictamen, los médicos especialistas pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2018.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGREE-HS Research Team 2018. 2018. «Appraisal of Guidelines Research & Evaluation—Health Systems: AGREE-HS».

Andriessen, Anneke E., y Thomas Eberlein. 2008. «Assessment of a Wound Cleansing Solution in the Treatment of Problem Wounds». *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* 20 (6): 171-75.

Atiyeh, Bishara S., John Ioannovich, Christian A. Al-Amm, y Kusai A. El-Musa. 2002. «Management of Acute and Chronic Open Wounds: The Importance of Moist Environment in Optimal Wound Healing». *Current Pharmaceutical Biotechnology* 3 (3): 179-95. https://doi.org/10.2174/1389201023378283.

Barrett, Simon, Mr Mayukh Battacharyya, y Martyn Butcher. 2010. «Members of the Multidisciplinary Group», 6.

Bates-Jensen, B. M., D. L. Vredevoe, y M. L. Brecht. 1992. «Validity and Reliability of the Pressure Sore Status Tool». *Decubitus* 5 (6): 20-28.

Bellingeri A, Falciani F. 2016. «Effect of a Wound Cleansing Solution on Wound Bed Preparation and Inflammation in Chronic Wounds: A Single-Blind RCT». *Journal of Wound Care* 25 (3): 160, 162-66, 168.

Bellingeri, A., F. Falciani, P. Traspedini, A. Moscatelli, A. Russo, G. Tino, P. Chiari, y A. Peghetti. 2016. «Effect of a Wound Cleansing Solution on Wound Bed Preparation and Inflammation in Chronic Wounds: A Single-Blind RCT». *Journal of Wound Care* 25 (3): 160, 162-66, 168. https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.3.160.

Bjarnsholt, Thomas. 2013. «The Role of Bacterial Biofilms in Chronic Infections». *APMIS. Supplementum*, n.º 136 (mayo): 1-51. https://doi.org/10.1111/apm.12099.

Brem, Harold, Olivera Stojadinovic, Robert F. Diegelmann, Hyacinth Entero, Brian Lee, Irena Pastar, Michael Golinko, Harvey Rosenberg, y Marjana Tomic-Canic. 2007. «Molecular Markers in Patients with Chronic Wounds to Guide Surgical Debridement». *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)* 13 (1-2): 30-39. https://doi.org/10.2119/2006-00054.Brem.

Dicenso, Alba, Liz Bayley, y R. Brian Haynes. 2009. «Accessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model». *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99-101. https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b.

Donlan, RM. 2002. «Biofilms: microbial life on surfaces. - PubMed - NCBI». 2002. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194761.

FDA. 2020a. «MAUDE - Manufacturer and User Facility Device Experience». 2020. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/results.cfm.

———. 2020b. «Product Classification». 2020. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpcd/classification.cfm?id=5986.

«Glossary». 2000. *Spine* 25 (24): 3200. https://journals.lww.com/spinejournal/Citation/2000/12150/Glossary.16.aspx.

Gould, Lisa, Mike Stuntz, Michelle Giovannelli, Amier Ahmad, Rummana Aslam, Margaret Mullen-Fortino, JoAnne D. Whitney, Jason Calhoun, Robert S. Kirsner, y Gayle M. Gordillo. 2016. «Wound Healing Society 2015 Update on Guidelines for Pressure Ulcers». *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 24 (1): 145-62. https://doi.org/10.1111/wrr.12396.

Gupta, Subhas, Charles Andersen, Joyce Black, Jean de Leon, Caroline Fife, John C. Lantis Ii, Jeffrey Niezgoda, et al. 2017. «Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-Up». *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* 29 (9): S19-36.

Han, George, y Roger Ceilley. 2017. «Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments». *Advances in Therapy* 34 (3): 599-610. https://doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y.

Harris, Connie, Barbara Bates-Jensen, Nancy Parslow, Rose Raizman, Mina Singh, y Robert Ketchen. 2010. «Bates-Jensen Wound Assessment Tool: Pictorial Guide Validation Project». *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing* 37 (3): 253-59. https://doi.org/10.1097/WON.0b013e3181d73aab.

Hübner, N.-O., y A. Kramer. 2010. «Review on the Efficacy, Safety and Clinical Applications of Polihexanide, a Modern Wound Antiseptic». *Skin Pharmacology and Physiology* 23 Suppl: 17-27. https://doi.org/10.1159/000318264.

Järbrink, Krister, Gao Ni, Henrik Sönnergren, Artur Schmidtchen, Caroline Pang, Ram Bajpai, y Josip Car. 2016. «Prevalence and Incidence of Chronic Wounds and Related Complications: A Protocol for a Systematic Review». *Systematic Reviews* 5 (1): 152. https://doi.org/10.1186/s13643-016-0329-y.

Kirsner, Robert S. 2016. «The Wound Healing Society Chronic Wound Ulcer Healing Guidelines Update of the 2006 Guidelines—Blending Old with New». *Wound Repair and Regeneration* 24 (1): 110-11. https://doi.org/10.1111/wrr.12393.

Kloth, Luther. 2009. «The Roles of Physical Therapists in Wound Management, Part II: Patient and Wound Evaluation». *The Journal of the American College of Certified Wound Specialists* 1 (2): 49-50. https://doi.org/10.1016/j.jcws.2009.03.003.

Landsman, Adam, Peter A. Blume, Douglas A. Jordan, Dean Vayser, y Andres Gutierrez. 2011. «An Open-Label, Three-Arm Pilot Study of the Safety and Efficacy of Topical Microcyn Rx Wound Care versus Oral Levofloxacin versus Combined Therapy for Mild Diabetic Foot Infections». *Journal of the American Podiatric Medical Association* 101 (6): 484-96. https://doi.org/10.7547/1010484.

Lavery, Lawrence A., Kathryn E. Davis, Sandra J. Berriman, Liza Braun, Adam Nichols, Paul J. Kim, David Margolis, Edgar J. Peters, y Chris Attinger. 2016. «WHS Guidelines Update: Diabetic Foot Ulcer Treatment Guidelines». *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 24 (1): 112-26. https://doi.org/10.1111/wrr.12391.

Lindholm, C. & Searle, R. 2016. «(10) Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency: Wound management for the 21st century | Request PDF». 2016.

https://www.researchgate.net/publication/305692804_Wound_management_for_the_21st_century_combining_effectiveness_and_efficiency_Wound_management_for_the_21st_century.

Lindley, LE, O Stojadinovic, I Pastar, y M Tomic-Canic. 2016. «Biology and Biomarkers for Wound Healing. - PubMed - NCBI». 2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27556760.

Marston, William, Jennifer Tang, Robert S. Kirsner, y William Ennis. 2016. «Wound Healing Society 2015 Update on Guidelines for Venous Ulcers». *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 24 (1): 136-44. https://doi.org/10.1111/wrr.12394.

Nelson, E. A., S. O'Meara, S. Golder, J. Dalton, D. Craig, C. Iglesias, y DASIDU Steering Group. 2006. «Systematic Review of Antimicrobial Treatments for Diabetic Foot Ulcers». *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 23 (4): 348-59. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01785.x.

Nolan, M. 2018. «HSE National Wound Management Guidelines 2018».

Peters, E. J. G., B. A. Lipsky, A. R. Berendt, J. M. Embil, L. A. Lavery, E. Senneville, V. Urbančič-Rovan, K. Bakker, y W. J. Jeffcoate. 2012. «A Systematic Review of the Effectiveness of Interventions in the Management of Infection in the Diabetic Foot». *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 28 Suppl 1 (febrero): 142-62. https://doi.org/10.1002/dmrr.2247.

Phillips, P., Wolcott, R, Fletcher, J, y Schultz, G. 2010. «Biofilms made easy».

Piaggesi, A., C. Goretti, S. Mazzurco, C. Tascini, A. Leonildi, L. Rizzo, A. Tedeschi, G. Gemignani, F. Menichetti, y S. Del Prato. 2010. «A Randomized Controlled Trial to Examine the Efficacy and Safety of a New Super-Oxidized Solution for the Management of Wide Postsurgical Lesions of the Diabetic Foot». *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 9 (1): 10-15. https://doi.org/10.1177/1534734610361945.

Price, D. D., P. A. McGrath, A. Rafii, y B. Buckingham. 1983. «The Validation of Visual Analogue Scales as Ratio Scale Measures for Chronic and Experimental Pain». *Pain* 17 (1): 45-56. https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90126-4.

Robinson, June. 2014. «Surgery of the Skin - 3rd Edition». 2014. https://www.elsevier.com/books/surgery-of-the-skin/robinson/978-0-323-26027-5.

Romanelli, M., V. Dini, S. Barbanera, y M. S. Bertone. 2010. «Evaluation of the Efficacy and Tolerability of a Solution Containing Propyl Betaine and Polihexanide for Wound Irrigation». *Skin Pharmacology and Physiology* 23 Suppl: 41-44. https://doi.org/10.1159/000318266.

Rosenbaum, Andrew J., Samik Banerjee, Kristen M. Rezak, y Richard L. Uhl. 2018. «Advances in Wound Management». *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 26 (23): 833-43. https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00024.

Santiago Hasdeu, Gabriela Carrasco, y Guadalupe Montero. 2018. «Prontosan - Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)».

Schultz, Gregory S., R. Gary Sibbald, Vincent Falanga, Elizabeth A. Ayello, Caroline

Dowsett, Keith Harding, Marco Romanelli, Michael C. Stacey, Luc Teot, y Wolfgang Vanscheidt. 2003. «Wound Bed Preparation: A Systematic Approach to Wound Management». *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 11 Suppl 1 (marzo): S1-28. https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.11.s2.1.x.

Stadelmann, W. K., A. G. Digenis, y G. R. Tobin. 1998. «Physiology and Healing Dynamics of Chronic Cutaneous Wounds». *American Journal of Surgery* 176 (2A Suppl): 26S-38S. https://doi.org/10.1016/s0002-9610(98)00183-4.

To, Eliot, Rebecca Dyck, Stephanie Gerber, Shauna Kadavil, y Kevin Y. Woo. 2016. «The Effectiveness of Topical Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Agents for the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review». *Surgical Technology International* 29 (octubre): 45-51.

Trengove, N. J., M. C. Stacey, D. F. McGechie, y S. Mata. 1996. «Qualitative Bacteriology and Leg Ulcer Healing». *Journal of Wound Care* 5 (6): 277-80. https://doi.org/10.12968/jowc.1996.5.6.277.

Wang, Peng-Hui, Ben-Shian Huang, Huann-Cheng Horng, Chang-Ching Yeh, y Yi-Jen Chen. 2018. «Wound Healing». *Journal of the Chinese Medical Association* 81 (2): 94-101. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002.

Yasuda, Keiko, Chie Ohmizo, y Takashi Katsu. 2003. «Potassium and Tetraphenylphosphonium Ion-Selective Electrodes for Monitoring Changes in the Permeability of Bacterial Outer and Cytoplasmic Membranes». *Journal of Microbiological Methods* 54 (1): 111-15. https://doi.org/10.1016/s0167-7012(02)00255-5.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed

Base de Datos: PubMed **Fecha de búsqueda: enero del 2020, actualizada octubre 2020**			
	Descripción	**Términos de búsqueda**	**Resultados**
#1	**Población**	("Wounds and Injuries"[Mesh] OR "Injuri*[Tiab] OR "Wound*[Tiab] OR"Skin Ulcer"[Mesh] OR "Skin Ulcer"[Tiab] OR "Wound Infection"[Mesh] OR "Wound Infection"[Tiab]" OR "Foot Ulcer"[Mesh] OR "Foot Ulcer"[Tiab]" OR "Diabetic Foot"[Mesh] OR "Diabetic Foot"[Tiab] OR “chronic cutaneous wounds” OR “chronic wound”)	13 233
#2	**Intervención**	"polihexanide" [Supplementary Concept] OR "Polihexanide"[Tiab] OR “Polihexanide biguanide”[Tiab] OR PHMB OR "polyhexanide"[Tiab]"	778
#3	#1 AND #2		21

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos Cochrane Database

Base de Datos: Cochrane Library **Fecha de búsqueda: enero del 2020, actualizada octubre 2020**			
	Descripción	**Términos de búsqueda**	**Resultados**
#1	**Población**	"Wounds and Injuries" OR "Skin Ulcer" OR "Wound Infection" OR "Foot Ulcer" OR "Diabetic Foot" OR “chronic cutaneous wounds” OR “chronic wound”	13 037
#2	**Intervención**	"polihexanide" OR “polyhexanide” OR PHMB	158
#3	#1 AND #2		42

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en repositorio Ovid

Buscador: Ovid **Fecha de búsqueda: enero del 2020, actualizada octubre del 2020**			
	Descripción	**Términos de búsqueda**	**Resultados**
#1	**Intervención**	"polihexanide" OR “polyhexanide” OR PHMB	49

Tabla 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica en las bases de datos LILACS

Buscador: LILACS **Fecha de búsqueda: enero del 2020, actualizada octubre del 2020**			
	Descripción	**Términos de búsqueda**	**Resultados**
#1	**Intervención**	"polihexanida" OR “polyhexanida” OR PHMB	9