

Tratamiento con gentamicina aplicada localmente en úlceras infectadas de pie diabético. Una revisión sistemática

Locally applied gentamicin treatment in infected diabetic foot ulcers. A systematic review

Maria Masmiquel Mestre , Tamara Ovejero Martínez

Facultad de Fisioterapia y Podología. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir

Corresponding author

Maria Masmiquel Mestre

E-mail: mariamasmi@gmail.com

Received: 20 - X - 2022

Accepted: 23 - XI - 2022

doi: 10.3306/AJHS.2023.38.02.64

Resumen

Introducción: Las úlceras de pie diabético (UPD) son una de las complicaciones más comunes de la diabetes mellitus (DM) y generalmente son difíciles de cicatrizar, pudiendo provocar una amputación en los miembros inferiores (MMII). Las amputaciones relacionadas con la DM tipo 2 (DM2) han aumentado de forma alarmante en estos últimos años en nuestro país.

Objetivo: Evaluar el efecto terapéutico de la gentamicina administrada de forma local sola o en combinación, en el tratamiento de úlceras de pie diabético con signos y/o síntomas de infección.

Metodología: Revisión Bibliográfica sistemática mediante la búsqueda de artículos indexados en las bases de datos: PubMed®, EBSCO®, Web of Science y Science Direct, de los trabajos publicados en los últimos 13 años en todo el mundo.

Resultados: Se muestra que la gentamicina erradica los microorganismos que producen infección, es tolerada adecuadamente por los pacientes, disminuye el tiempo de curación y es activa frente a varios microorganismos como Pseudomonas aeruginosas, E. coli, Enterobacter y Staphylococcus, incluidos los Staphylococcus resistentes a la meticilina.

Conclusión: La gentamicina aplicada localmente parece mostrar un efecto terapéutico positivo sobre úlceras infectadas de pie diabético, aunque no se puede concluir diciendo que la gentamicina es el tratamiento más adecuado ya que faltan muchas líneas de investigación en este ámbito.

Palabras clave: Pie diabético, úlcera de pie diabético, gentamicina.

Abstract

Introduction: Diabetic foot ulcers (DFUs) are the most common complications of diabetes mellitus (DM) and usually do not heal, leading to amputation of the lower limbs. Amputations related to type 2 diabetes mellitus (DM2) have increased alarmingly in our country in the recent years.

Aim: To evaluate the therapeutic effect of local gentamicin administered alone or in combination, in the treatment of diabetic foot ulcers with signs and/or symptoms of infection.

Materials and methods: Bibliographic Review by searching for indexed articles in the following databases: PubMed®, EBSCO®, Web of Science and Science Direct, of the works published in the last 13 years all over the world.

Results: Our bibliographic search in different databases and selected several articles for the study shows that gentamicin eradicates infection-producing microorganisms, it is well tolerated by patients, it decreases healing time and is sensitive to various microorganisms such as Pseudomonas aeruginosas, E. coli, Enterobacter and Staphylococcus, including methicillin-resistant Staphylococcus.

Conclusion: Locally applied gentamicin appears to show a positive therapeutic effect in diabetic foot ulcers, although it cannot be concluded that gentamicin is the most appropriate treatment seeing as there are many lines of research lacking in this field.

Key words: Diabetic foot, diabetic foot ulcer, gentamicin.

Introducción

Las úlceras de pie diabético (UPD) son la principal causa de amputación no traumática, tienen un gran impacto en la calidad de vida del paciente y suponen un gran coste para la sociedad. La incidencia de amputaciones relacionadas con UPD ha ido aumentando a lo largo de estos últimos años¹. Por tanto, la prevención de las lesiones del pie en las personas con Diabetes mellitus (DM) es fundamental para reducir su incidencia y la educación, junto con la atención podológica, puede favorecer el diagnóstico precoz y evitar así sus complicaciones². Sin embargo, una vez aparecen, es necesario realizar un abordaje terapéutico multidisciplinario con descargas, diferentes tipos de curas y antibioterapia sistémica y local.

Desafortunadamente, los antibióticos sistémicos a menudo son ineficaces y, incluso después de un tratamiento intravenoso prolongado, son frecuentes las recurrencias^{3,4}. Esta pérdida de eficacia puede estar relacionada con la alteración del flujo sanguíneo en el hueso infectado⁵ y con la formación de biopelículas que provocan resistencias⁶. Asimismo, los tratamientos sistémicos se han visto asociados a efectos adversos graves incluidos la toxicidad hepática y renal⁷. Por ello, no es sorprendente que se haya utilizado la administración local de los antibióticos como tratamiento complementario⁸. Se ha demostrado que los sistemas de administración local de fármacos aumentan su concentración en el lugar de infección y minimizan los niveles sistémicos^{1,5}. Sin embargo, en los últimos años, se están aislando bacterias resistentes a los antibióticos tópicos utilizados habitualmente en las UPD. Ello plantea la necesidad de valorar el efecto terapéutico de diferentes agentes.

En esta línea, los efectos de la aplicación local de gentamicina son poco conocidos. Por tanto, es interesante analizar su utilización sola o en combinación con otros tratamientos, sus posibles efectos adversos, y sus formas de aplicación. También, comparar las ventajas de su aplicación local en comparación su uso sistémico. Además, valorar si la gentamicina es una opción para tratar úlceras infectadas con microorganismos gram positivos resistentes a la meticilina, ya que su aislamiento implica una dificultad añadida para el tratamiento de este tipo de lesiones.

Por ello, nuestro objetivo ha sido evaluar el efecto terapéutico de la gentamicina administrada de forma local sola o en combinación, en el tratamiento de úlceras de pie diabético con signos y/o síntomas de infección, mediante una revisión sistemática de la literatura científica.

Métodos

Los objetivos específicos del estudio han sido evaluar si la aplicación de gentamicina de forma local disminuye el tiempo de erradicación de patógenos; analizar las ventajas de aplicar gentamicina de forma local en comparación con la antibioterapia sistémica; y finalmente, evaluar el efecto de la gentamicina frente diferentes tipos de microorganismos incluidos microorganismos resistentes a la meticilina.

Para investigar estos objetivos se planteó la siguiente pregunta PICO: ¿Qué efecto terapéutico tiene la aplicación local de gentamicina, sola o en combinación con otros métodos terapéuticos, como tratamiento de pacientes adultos con úlceras de pie diabético infectadas?

Las búsquedas necesarias se llevaron a cabo en bases de datos *Medline Pubmed*, *EBSCO Discovery Service (EDS)*, *Web of Science (WOS)* y *ScienceDirect*.

Para realizar la búsqueda bibliográfica se seleccionaron las siguientes palabras clave: Diabetic foot, Diabetic foot ulcer, Gentamicin, Foot ulcer, Gentamicin treatment. Se escogieron todos los artículos de revista publicados en inglés o español publicados entre enero de 2009 y mayo de 2022. Los criterios de inclusión y exclusión utilizados se muestran en la **tabla I**.

Tabla I: Criterios de inclusión.

CRITERIOS INCLUSIÓN
Úlceras de pie diabético.
Presencia de infección.
Sexo de los pacientes: ambos incluidos.
Tratamientos monoterápicos y politerápicos.
Tamaño muestra: cualquiera.
Artículos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .

Las ecuaciones de búsqueda se detallan en la **tabla II**. Asimismo, para establecer el nivel de evidencia y rigor científico, de los artículos seleccionados se aplicaron los criterios de la Escala de Oxford (*Center for Evidence Based Medicine*)⁹.

El diagrama de flujo que representa el algoritmo final de selección de artículos se muestra en la **figura 1**.

Por último, los artículos seleccionados se clasificaron en tablas en función de su contenido (**figura 2**).

Table II: Ecuaciones de búsqueda.

Bases de datos	Ecuaciones de búsqueda	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
Medline Pubmed	Search (((("Gentamicins"[Mesh] OR (((((((("gentamicins"[Title/Abstract] OR "gentamicins/therapeutic"[Title/Abstract] OR "gentamicins/therapeutic use"[Title/Abstract] OR "gentamicins therapeutic use"[Title/Abstract] OR "gentamicyn"[Title/Abstract] OR "gentamicin/collagen"[Title/Abstract] OR "gentamicin/collagen sponge"[Title/Abstract] OR "gentamicin/collagen sponges"[Title/Abstract] OR "gentamicin/day"[Title/Abstract] OR "gentamicin/1"[Title/Abstract] OR "gentamicin/cm 2"[Title/Abstract])))) AND ((("Diabetic Foot"[Mesh] OR (((((((("diabetic foot"[Title/Abstract] OR "diabetic foot/ulcer"[Title/Abstract] OR "diabetic foot care"[Title/Abstract] OR "diabetic foot conditions"[Title/Abstract] OR "diabetic foot classification system"[Title/Abstract] OR "diabetic foot clinic"[Title/Abstract] OR "diabetic foot amputation"[Title/Abstract] OR "diabetic foot amputations"[Title/Abstract] OR "diabetic foot disease"[Title/Abstract] OR "diabetic foot/diagnosis"[Title/Abstract] OR "diabetic foot examination"[Title/Abstract] OR "diabetic foot infections"[Title/Abstract] OR "diabetic foot ulcer infection"[Title/Abstract] OR "diabetic foot ulcer treatment"[Title/Abstract] OR "diabetic foot ulcer healing"[Title/Abstract] OR "diabetic foot ulcer management"[Title/Abstract] OR "diabetic foot ulceration"[Title/Abstract] OR "diabetic foot ulceration"[Title/Abstract] OR "diabetic foot wound"[Title/Abstract] OR "diabetic foot wound care"[Title/Abstract] OR "diabetic foot wounds"[Title/Abstract])))))))	27	12
Ebsco	((MH "Diabetic Foot") OR TI "diabetic foot ulcer" OR AB "diabetic foot ulcer" OR TI "diabetic foot" OR AB "diabetic foot" OR TI "diabetic foot infection" OR AB "diabetic foot infection" OR TI "diabetic foot care" OR AB "diabetic foot care" OR TI "diabetic foot wound" OR AB "diabetic foot wound") AND ((TI gentamicin OR AB gentamicin OR TI "gentamicin treatment" OR AB "gentamicin treatment" OR TI gentamycin OR AB gentamycin)	32	2
Web of science	TEMA: ((gentamicin) AND ("diabetic foot" OR "foot ulcers"))	59	3
Science direct	Se buscó: gentamicin and "diabetic foot" or "foot ulcer"	319	2

Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de artículos para el estudio.

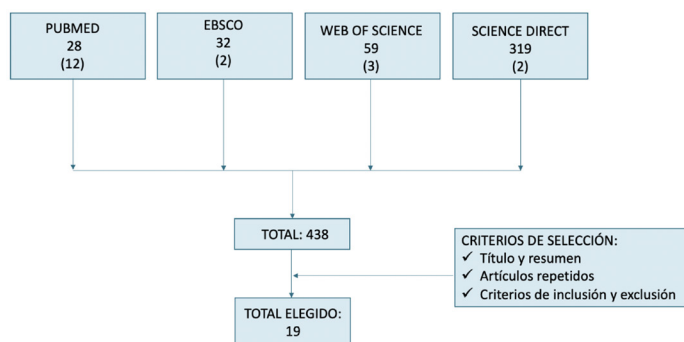
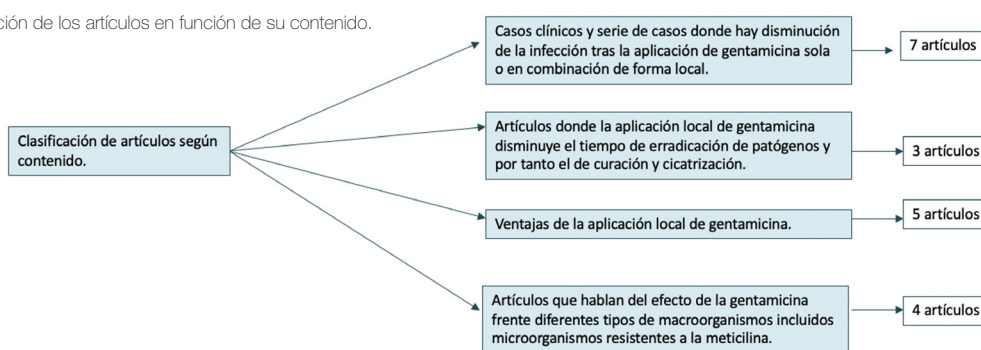


Figura 2: Distribución de los artículos en función de su contenido.



Resultados

El análisis de la evolución de la infección tras la aplicación de gentamicina sola o en combinación con otros tratamientos se detalla en las **tablas III y IV**. El estudio de los diferentes *case reports* parece indicar que la aplicación local de

gentamicina sola o en combinación con otros tratamientos mejora la infección en las UPD y favorece la cicatrización. Por otra parte, las observaciones de Melamed EA et al., Jorgia MR et al. y Drampalos E et al.^{10,11,12}, en series con más

de un paciente concuerdan con los resultados observados en pacientes únicos y apoyan el uso de la gentamicina tópica en UPD. Por tanto, la gentamicina aplicada localmente

parece ser un tratamiento útil para las UPD si bien el nivel de evidencia es bajo y la necesidad de estudios más amplios y con un diseño más robusto es obvia.

Table III: Evolución de la infección por la aplicación de gentamicina local sola o en combinación con otros tratamientos Resultados obtenidos en artículos que tienen en cuenta a un paciente; GR: Grado de recomendación; NE: Nivel de Evidencia.

REFERENCIA	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIOS EVALUADOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	GR	NE
Iwakura (2014) (27)	Mujer de 57 años con diabetes mellitus no insulino dependiente con úlcera cutánea en el talón derecho con osteomielitis concurrente.	Valorar si el cemento de fosfato de calcio es un eficaz sistema local de administración de gentamicina y un material biocompatible para rellenar el espacio desnudo y facilitar la formación ósea. 1,5 g de imipenem/cilastatina. Gentamicina (40 mg) con 12 g del componente en polvo de fosfato cálcico.	La herida se cerró a los 5 días. Los antibióticos sistémicos se suspendieron a los 12 días al dar el recuento de glóbulos blancos que fue de 5900 / μ l y el nivel de proteína C reactiva que fue de 0,1 mg/dl. Al año y medio no había evidencias de recurrencia.	El cemento de fosfato de calcio impregnado con gentamicina es un tratamiento eficaz para la osteomielitis crónica, ya que libera el antibiótico durante mucho tiempo y llena el espacio desnudo para facilitar la formación ósea.	4	D
Jeppesen (2015) (28)	Hombre de 52 años con DM tipo 2, con úlcera en el tercer dedo del pie derecho con osteomielitis.	Demostrar que determinados casos de osteomielitis causados por UPD pueden ser tratados con antibióticos para lograr una regeneración ósea completa y una recuperación funcional. Se trata con gentamicina local y flucloxacilina.	A la semana, no hubo contacto óseo en la base de la úlcera y el paciente reportó alivio del dolor. A los 3 meses de seguimiento, la paciente reportó una recuperación funcional completa y, en el examen clínico, la úlcera se había curado completamente y no se detectaron signos de infección residual.	Se combinaron antibióticos orales con gentamicina administrada localmente y esto podría haber tenido una influencia adicional en la resolución de la infección. El tratamiento conservador fue suficiente para resolver la infección.	4	D
Morley (2016) (29)	Paciente de 59 años con diabetes tipo 2 con una infección del pie complicada por osteomielitis.	Demostrar una ruta alternativa para la administración de antibióticos para superar algunas de las limitaciones de la administración sistémica, incluyendo la penetración en el sitio de la infección, la toxicidad sistémica, el ingreso hospitalario prolongado y el costo. Bicomposite de sulfato de calcio impregnado con gentamicina y vancomicina.	Tanto la úlcera plantar como la herida quirúrgica dorsal sanaron al poco más de un mes y tres meses respectivamente y se observó una recuperación completa a los cuatro meses. Once meses después de la cirugía el paciente permanece curado hasta la fecha.	Este caso demuestra que el sulfato de calcio como sistema de entrega de fármacos es un complemento eficaz para la infección profunda del pie diabético. La aplicación local produce una alta concentración de antimicrobianos en el lugar de la infección.	4	D
Costa Almeida (2016) (30)	Paciente masculino con úlcera neuroisquémica del pie diabético con exposición del tendón. Apósitos semanales con implante de colágeno impregnado con sulfato de gentamicina y se continuaron en un entorno ambulatorio.	Curación de la herida previamente tratada sin éxito con prostaglandina y varios tipos de apósitos durante 7 meses.	99% de epitelización en 9 meses. No ha habido dolor o infección desde el comienzo de este tratamiento.	Usando un implante de colágeno con sulfato de gentamicina, el colágeno es entregado al lecho de la herida ayudando en la formación de tejido de granulación, aumentará la microcirculación, y la gentamicina disminuirá la carga bacteriana, la producción de exudado y proteasas, aumentando la cicatrización.	4	D

Table IV: Resultados obtenidos en artículos que tienen en cuenta más de un paciente (serie de casos). GR: Grado de recomendación; NE: Nivel de Evidencia.

REFERENCIA	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIOS EVALUADOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	GR	NE
Melamed EA, et al. (2012) (10)	Serie de casos retrospectivos. Se reportan 23 casos de osteomielitis e infección severa asociada de las articulaciones del antepié en 20 pacientes consecutivos.	Resolución de la infección y cicatrización de la herida hasta el cierre total de la piel sin amputación.	De 23 casos, 21 (91.3%) sanaron y dos requirieron amputación del dedo del pie.	La infección grave asociada con la osteomielitis se trató con éxito con un desbridamiento extenso y el uso de cemento impregnado con gentamicina, que llenó el vacío creado por el desbridamiento. En la mayoría de los pacientes se evitó la amputación.	4	C
Jogia MR, et al. (2015) (11)	20 pacientes con úlceras en el pie diabético, edad media 59 años. Todos los pacientes tenían úlceras en el antepié con osteomielitis subyacente.	Valorar la experiencia del uso de sulfato de calcio mezclado con 1 g de clorhidrato de vancomicina y 80 mg de sulfato de gentamicina en el tratamiento de la osteomielitis en el antepié diabético.	Todos los pacientes lograron la curación con una media de tiempo de 5 semanas y sin recurrencia dentro de los 12 meses posteriores a la intervención.	Esta técnica parece ser segura y eficaz para el tratamiento de la osteomielitis diabética del antepié y se cree que esto ha evitado una cirugía más radical.	3	B
Drampalos (2018) (12)	12 pacientes diabéticos con úlcera asociada a osteomielitis calcánea crónica.	Valorar la técnica propuesta para la liberación local de gentamicina. Aplicación local de 175 mg de gentamicina en 10 ml de sulfato de calcio/hidroxiapatita.	La infección fue erradicada en los 12 pacientes en una media de 16 semanas.	La técnica Silo con la administración local de gentamicina puede aplicarse eficazmente en el tratamiento de osteomielitis calcánea ofreciendo mayor preservación ósea.	4	C

Por otro lado, el efecto de la gentamicina aplicada localmente sobre el tiempo de curación y erradicación del patógeno ha sido analizado en dos ensayos clínicos aleatorizados y una revisión sistemática (Tablas V y VI). Estos estudios muestran que una esponja de colágeno impregnada con gentamicina en com-

paración con un tratamiento estándar reduce el tiempo de curación y es más eficaz para la erradicación del patógeno. En este caso, al tratarse de ensayos aleatorizados, los resultados tienen un mayor nivel de evidencia y permiten establecer un mayor grado de recomendación.

Table V: Ensayos clínicos sobre el efecto del tratamiento de gentamicina con respecto al tiempo de eliminación del patógeno. GR: Grado de recomendación; NE: Nivel de Evidencia.

REFERENCIA	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIOS EVALUADOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	GR	NE
Lipsky (2012) (18)	Ensayo clínico aleatorio, controlado y multicéntrico. Se asignaron al azar 56 pacientes con úlceras del pie diabético con infección moderada. Grupo de tratamiento, n=38 con gentamicina-colágeno y grupo control, n= 18 con tratamiento estándar.	Determinar la seguridad y el beneficio potencial de agregar una esponja tópica de colágeno y gentamicina al tratamiento antibiótico sistémico para tratar las infecciones de pie diabético de gravedad moderada.	El grupo de tratamiento tuvo una proporción mayor de pacientes con curación clínica que el grupo de control (22 de 22[100.0%] versus 7 de 10[70.0%]). Además, el grupo de tratamiento obtuvo una mayor tasa y menor tiempo de erradicación de patógenos.	La aplicación tópica de la esponja de gentamicina-colágeno parece segura y puede mejorar los resultados clínicos y microbiológicos de las infecciones del pie diabético de gravedad moderada cuando se combina con el estándar de atención.	2	C
Varga (2012) (19)	Ensayo aleatorio prospectivo. 50 pacientes diabéticos indicados para amputaciones menores. Los pacientes fueron asignados al azar antes de la operación en dos grupos. 25 pacientes del grupo A fueron tratados con una esponja de colágeno impregnada con gentamicina aplicada en la herida perioperatoria, mientras que a 25 pacientes del grupo B se les realizó una amputación menor sin una esponja de gentamicina.	El objetivo de este ensayo aleatorio fue evaluar la influencia de la esponja de gentamicina-colágeno aplicada a una herida sobre los resultados quirúrgicos después de las amputaciones en pacientes diabéticos.	La mediana de la duración de la cicatrización de heridas en el grupo A fue de 3,0 semanas (rango: 1,7-17,1 semanas), comparada con 4,9 semanas (rango: 2,6-20,0 semanas) en el grupo control B. Esto fue con una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,05).	Aplicación de esponja de colágeno impregnada con gentamicina durante un tiempo corto de cicatrización de heridas después de amputaciones menores en pacientes diabéticos durante casi dos semanas.	2	C

Table VI: Revisión sistemática sobre el efecto del tratamiento con gentamicina respecto al tiempo. GR: Grado de recomendación; NE: Nivel de Evidencia.

REFERENCIA	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIOS EVALUADOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	GR	NE
Marson (2018) (20)	Revisión sistemática. Se realizaron búsquedas en las bases de datos para identificar los estudios elegibles y se identificaron 13 para su inclusión.	Analizar las pruebas disponibles del uso de sistemas locales de administración de antibióticos como complemento de la cirugía.	La esponja de colágeno impregnada de gentamicina se asoció con una disminución de 1,9 semanas en el tiempo medio de curación en comparación con el tratamiento habitual.	La cicatrización de heridas es más rápida cuando se implanta una esponja de colágeno impregnada de gentamicina. Se identificó una reducción en la incidencia de rotura de la herida.	2	A

Table VII: Revisiones sobre las ventajas de la aplicación local de la gentamicina. GR: Grado de recomendación; NE: Nivel de Evidencia.

REFERENCIA	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIOS EVALUADOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	GR	NE
Nandi (2009) (13)	Revisión.	Esta revisión introduce la osteomielitis: sus opciones actuales para la administración de fármacos y sus limitaciones, y la amplia gama de materiales portadores y opciones de fármacos eficaces.	Perlas de polimetilmetacrilato (PMMA) que contienen gentamicina, han sido aprobados para su uso en el tratamiento de la osteomielitis en Europa. Se ha comprobado que este producto es eficaz aplicado de forma local, pero tiene el inconveniente principal de requerir la remoción posterior de las perlas al completarse la liberación de los antibióticos.	Actualmente se está llevando a cabo una amplia investigación en el área de los sistemas locales de administración de medicamentos para tratar la osteomielitis.	2	A
Griffis (2009) (14)	Revisión.	Valorar si el implante de colágeno-gentamicina puede representar un medio seguro y económico de administrar gentamicina directamente al sitio de la infección con un riesgo mínimo de toxicidad sistémica. 130 mg de sulfato de gentamicina y colágeno bovino tipo 1.	El implante de colágeno-gentamicina es biocompatible y no requiere que el paciente incurra en el riesgo de otros procedimientos. Por lo tanto, el dispositivo es económico y clínicamente superior.	La gentamicina es más eficaz cuando se administra localmente, ya que proporciona una mayor concentración de fármaco sin aumentar el riesgo de morbilidad. El implante tiene numerosas ventajas y es muy versátil en su usabilidad.	2	A
Knaepler (2012) (15)	Revisión. 13 publicaciones de Pubmed con las palabras "gentamicin-conteniendo implante de colágeno" más "cirugía ortopédica", "osteomielitis", "osteítis", "amputación", "infección del sitio quirúrgico" e "infección de la herida".	Proporcionar una visión general de la eficacia de la aplicación profiláctica y terapéutica de los implantes de colágeno reabsorbibles que contienen gentamicina (ICCG) en la prevención de infección después de procedimientos quirúrgicos ortopédicos.	Cinco estudios han demostrado que el uso profiláctico del ICCG puede reducir la tasa de infección de la herida en procedimientos quirúrgicos ortopédicos. Ocho estudios han demostrado que el ICCG también puede desempeñar un papel en el tratamiento de la osteomielitis aguda y crónica.	Esta revisión demuestra que el uso profiláctico del ICCG puede tener un efecto positivo en la cicatrización de heridas en una variedad de procedimientos quirúrgicos ortopédicos y en pacientes de alto riesgo. El ICCG también puede tener un papel que desempeñar en el tratamiento de la osteomielitis.	2	A

Table VIII: Estudios sobre las ventajas de la aplicación local de gentamicina. GR: Grado de recomendación; NE: Nivel de Evidencia.

REFERENCIA	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIOS EVALUADOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	GR	NE
Gauland (2011) (16)	Estudio retrospectivo. Se evaluaron 354 pacientes con osteomielitis de la extremidad inferior clínicamente confirmada.	Determinar si el uso de tabletas de sulfato de calcio sintético implantado localmente, impregnadas de antibióticos, puede curar la osteomielitis de las extremidades inferiores. Cada encuentro quirúrgico, las tabletas de sulfato de calcio sintético se mezclaron con 500 mg de vancomicina en polvo mezclada en 240 mg de gentamicina.	Un total de 279 de 323 pacientes (86,4%) se curaron clínicamente sin el uso de antibióticos intravenosos después del desbridamiento quirúrgico y la implantación de tabletas. El 7,4% necesitó de antibióticos sistémicos y un 6,2% necesitó amputación.	El uso local de sulfato de calcio impregnado con vancomicina y gentamicina sin el uso de tratamientos intravenosos ha mostrado resultados alentadores.	2	B
Uçkay I. (2018) (17)	Estudio piloto. Asignó al azar (1:1) a pacientes adultos con una infección leve de úlcera del pie diabético al tratamiento con una esponja de colágeno de gentamicina con atención local versus atención local sola. N=22	Evaluar el beneficio potencial del tratamiento con un antibiótico tópico.	20 (91%) pacientes fueron categorizados como que lograron la curación clínica de la infección, y 2 (9%) como una mejoría significativa.	No hubo diferencias en los resultados clínicos o microbiológicos en los que recibieron o no la esponja de gentamicina-colágeno, aunque esta fue mejor tolerada.	2	C

Table IX: Estudios sobre el efecto de la gentamicina frente a diferentes tipos de microorganismos. GR: Grado de recomendación; NE: Nivel de Evidencia.

REFERENCIA	DISEÑO DEL ESTUDIO	CRITERIOS EVALUADOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	GR	NE
Perim (2015) (22)	Estudio prospectivo. 41 pacientes con lesiones del pie diabético.	Determinar las frecuencias de los aislados bacterianos cultivados a partir de infecciones del pie diabético y evaluar su resistencia y susceptibilidad a los antibióticos de uso común.	Las bacterias Grampositivas más comúnmente aisladas fueron <i>Staphylococcus aureus</i> . Las bacterias Gramnegativas más comúnmente aisladas fueron <i>Proteus</i> spp. y <i>Enterobacter</i> spp., seguidas por <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. y <i>Citrobacter</i> spp. 9 casos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina (SARM). <i>Escherichia coli</i> (75%), <i>Proteus</i> spp. (70%) y <i>Pseudomonas</i> spp. (75%) fueron sensibles a la gentamicina.	<i>Proteus</i> spp. eran resistentes a todos los betalactámicos excepto el imipenem, la cefoxitina y la gentamicina. La gentamicina y el imipenem fueron los antibióticos más efectivos contra casi todas las bacterias de la familia Enterobacteriaceae.. Los aislados de <i>Pseudomonas</i> spp. eran regularmente sensibles sólo a la gentamicina.	2	B
Mottola (2016) (25)	Estudio de casos y controles. De un total de 53 estafilococos aislados de UPD, obtenidos de 49 muestras, se seleccionaron 23 aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> productores de biopelícula.	Analizar los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas <i>Staphylococcus aureus</i> productoras de biopelícula.	Se requieren concentraciones muy altas de los antibióticos más utilizados en tratamiento de UPD para inhibir las biopelículas de <i>Staphylococcus aureus</i> in vitro. Los únicos antibióticos capaces de inhibir la erradicación de biopelícula en el 50 % de las cepas aisladas fueron la ceftazolin y la gentamicina.	La gentamicina y la ceftazolin fueron los agentes más potentes contra las biopelículas de <i>Staphylococcus aureus</i> , alcanzando concentraciones clínicas que pueden ser aplicadas para inhibir y erradicar las biopelículas. Esto se observó incluso en las cepas aisladas de SARM.	3	B
Price (2016) (24)	Estudio de casos y controles. Cepas bacterianas, medios y condiciones de cultivo. Se utilizó la cepa PAO1 de tipo silvestre de <i>Nottingham Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> multiresistente (SARM).	Comparar el movimiento de diferentes antibióticos a través de la matriz de colágeno de tejido blando del modelo y evaluar la susceptibilidad a los antibióticos como la gentamicina y tobramicina de una biopelícula establecida formada por organismos susceptibles o multiresistentes Perlas de sulfato de calcio cargadas con el 100%, 50 % y 25% del CRC de gentamicina.	El modelo de tejido blando apoya el crecimiento de una biopelícula robusta de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , y que esto fue completamente erradicado por la introducción de perlas de sulfato de calcio cargadas con tobramicina o gentamicina. La biopelícula de <i>Staphylococcus aureus</i> multiresistente, mostró una disminución de casi 1 log en los recuentos viables cuando se expuso a perlas de sulfato de calcio combinadas con gentamicina.	Estos datos sugieren que los antibióticos aplicados localmente combinados con sulfato de calcio proporcionan una eficacia sorprendente en las infecciones del pie diabético y ofrecen un enfoque alternativo efectivo para el manejo de la infección.	3	B
Singh AK (2020) (23)	Este estudio prospectivo y observacional se llevó a cabo en un hospital docente de atención terciaria donde se reclutaron 105 pacientes de DFU que asistían a la clínica de pie diabético desde diciembre de 2018 hasta noviembre de 2019.	Este estudio tenía como objetivo determinar el perfil clínico y microbiológico de los pacientes con UPD, establecer el patrón de sensibilidad a los antibióticos de los microbios en los pacientes con UPD y formular un tratamiento antibiótico empírico.	<i>Pseudomonas</i> fue el aislado predominante (27,3%) sensible a imipenem (90%), amikacina (86,6%), gentamicina (83,3%) y cefotaxima (80%), seguido de <i>Staphylococcus aureus</i> (19,1%) sensible a amikacina y gentamicina (100%), y ofloxacina (90%).	Se recomendó la amikacina y la gentamicina como tratamiento empírico de elección para las UPD infectadas, especialmente en las zonas rurales, por parte de los médicos de atención primaria y los especialistas, hasta que se inicie el tratamiento definitivo basado en el patrón de sensibilidad	2	B

En cuanto a las ventajas de la aplicación local de gentamicina, estas han sido estudiadas en 3 revisiones (**Tabla VII**)^{13,14,15}, un análisis retrospectivo de 354 pacientes y un ensayo clínico con 22 pacientes (**Tabla VIII**)^{16,17}. En general, estos estudios indican que la aplicación local de la gentamicina, incluso en aquellos casos con osteomielitis, obtiene concentraciones elevadas en el lugar de infección, puede erradicarla y se acompaña de la curación de la UPD en un porcentaje importante de casos. También, se aprecia que es bien tolerada y tiene menos efectos graves que los tratamientos sistémicos.

Por último, en referencia al efecto de la gentamicina local sobre los diferentes tipos de microorganismos, incluidos aquellos resistentes a la meticilina (SARM), se han publicado 2 estudios de casos y controles y 2 estudios observacionales prospectivos sin comparador (**Tabla IX**). Estos trabajos muestran que tiene efecto sobre cepas aisladas de diferentes microorganismos como el *Staphylococcus aureus* (incluso aquellos resistentes a la meticilina), *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.* y *Citrobacter sp.* Estos resultados, apoyan el concepto de que la gentamicina puede ser un tratamiento útil y seguro en UPDs producidas por microorganismos resistentes a los antibióticos usados habitualmente.

Discusión

Nuestro trabajo ha estudiado, mediante una revisión sistemática, el efecto terapéutico de la aplicación local de gentamicina sobre las UPD infectadas. Para ello se realizaron varias búsquedas con el objetivo de valorar si la gentamicina sola o en combinación, de forma local, erradicaba la infección en un menor tiempo en comparación a otros tratamientos, así como las ventajas de aplicar este tratamiento de forma local y su actividad frente diferentes tipos de microorganismos incluidos los resistentes a la meticilina.

Con respecto al efecto terapéutico de la gentamicina en el tratamiento de UPD, existen diversos estudios que demuestran que el uso de este antibiótico reduce la infección en las UPD y por tanto ayuda a la cicatrización. Según el estudio realizado por Gauland et al.¹⁶, que contaba con 323 pacientes, encontraron que 279 respondieron favorablemente al tratamiento llegando a su curación total, es decir, un 86,4% de los tratados consiguieron eliminar la infección. Por otra parte, en el estudio de Uçkay et al.¹⁷ se trataron aleatoriamente pacientes adultos que presentaban UPD con gentamicina local o con atención local sola en proporción 1:1. Los resultados obtenidos mostraron que el 91% de los pacientes fueron capaces de eliminar la infección tras el tratamiento con gentamicina, no hallándose diferencias significativas con el resultado obtenido mediante

tratamiento estándar. Sin embargo, sí que observaron diferencias en cuanto a la tolerancia a los antibióticos, presentando la gentamicina ventajas en este sentido.

En cuanto al tiempo de curación, según el estudio realizado por Lipsky et al.¹⁸ el grupo de tratamiento con gentamicina local tuvo una mayor proporción de pacientes con curación clínica además de un menor tiempo en la erradicación de patógenos. Por otra parte, otros estudios como el de Varga et al.¹⁹ o el de Marson et al.²⁰ mostraron una disminución del tiempo de hasta 1,9 semanas con el tratamiento de gentamicina local en relación con el comparador. Todo esto parece indicar que la gentamicina puede ser una alternativa útil a los tratamientos actuales, ya que parece eliminar las infecciones disminuyendo el tiempo de tratamiento y por tanto reduciendo el tiempo de exposición al fármaco.

Con respecto a la toxicidad por parte de la gentamicina aplicada de forma sistémica, se sabe que produce nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad²¹. Sin embargo, cuando se aplica de forma local, hemos observado que es bien tolerada. En el estudio de Nandi et al.¹³, se vio que la aplicación de perlas de gentamicina de forma local fue eficaz y sin efectos adversos graves, aunque cabe destacar que tiene el inconveniente de requerir la retirada posterior tras la liberación del antibiótico. El trabajo de Griffins et al.¹⁴ muestra que el implante de gentamicina es suficiente y por tanto, no requiere que el paciente se someta al riesgo de otros tratamientos. Estos autores, observaron que la gentamicina era más eficaz administrada de forma local. Esto podría estar relacionado con la obtención de una mayor concentración local de fármaco en comparación con tratamientos sistémicos.

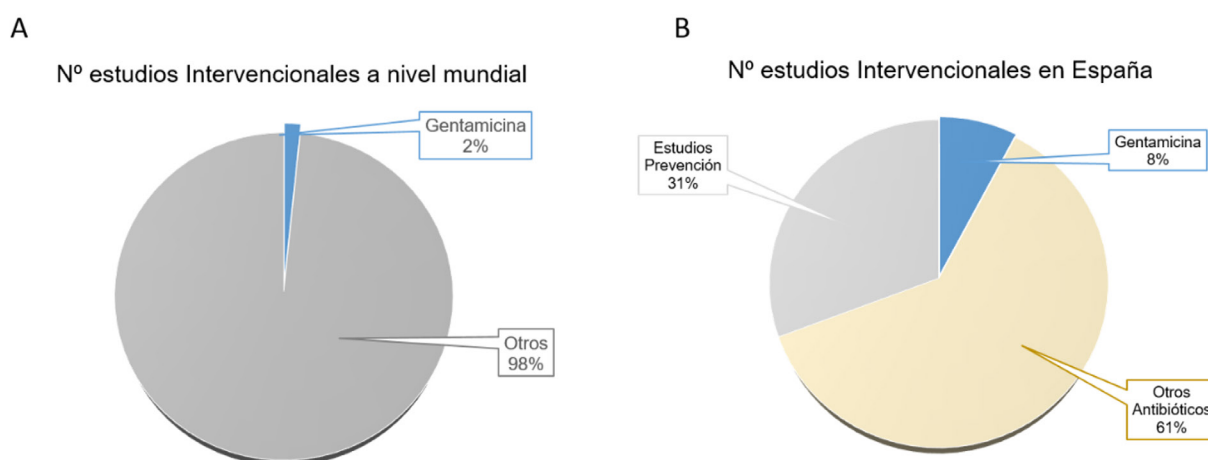
La emergencia y propagación de bacterias patógenas resistentes a los antibióticos se ha convertido en un importante problema de salud pública en los últimos 50 años. La aparición de cepas de SARM, ha ocasionado brotes de infecciones nosocomiales en diferentes pacientes del mundo. Estudios descritos en este trabajo, han visto que la gentamicina tiene efectividad frente a diferentes tipos de microorganismos incluidos los resistentes a la meticilina. En los estudios de Perim et al.²² y Singh AK²³, por ejemplo, se observaron que la gentamicina local era efectiva frente a casi todas las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* además de *pseudomonas spp.* Por otra parte, en el estudio de Price et al.²⁴, tras la aplicación de gentamicina, se evidenció una disminución de casi 1 log en los recuentos viales de la biopelícula de *Staphylococcus aureus* metilresistente. También, es destacable que Mottola et al.²⁵, objetivaron efectividad incluso en las cepas aisladas de SARM, produciendo una erradicación del 50% de la biopelícula. Todo esto, hace pensar que la gentamicina local sea una buena alternativa a los tratamientos actuales o que sirva de apoyo para los casos más resistentes.

La escasa disponibilidad de resultados estadísticamente significativos ha sido un problema a la hora de responder a algunos de nuestros objetivos, ya que, en muchos casos, solo se disponía de información a partir de casos clínicos con un único sujeto (*case report*). Por ello, adicionalmente a las búsquedas realizadas de trabajos publicados, también investigamos en la base de ensayos clínicos *Clinical Trials*²⁶, de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NIH), con la esperanza de encontrar más información. Sin embargo, pese a que detectamos algunos ensayos en

la base de datos que habían concluido, ninguno de ellos presentaba los resultados y a fecha de hoy, aún no han sido publicados.

Además, según *Clinical trials*²⁶, actualmente hay 7 ensayos activos que investigan el efecto de la gentamicina sobre las úlceras infectadas. Esto supone únicamente un 1,6% de los estudios de intervención sobre el tratamiento de UPD (**Figura 3A**). Si tenemos en cuenta, únicamente los estudios que se realizan en nuestro país, solo 1 estudia los efectos de la gentamicina (**Figura 3B**).

Figura 3: (A) Número de estudios interвенionales no observacionales para el tratamiento o prevención de las UPD a nivel mundial. (B) Numero de estudios interвенionales no observacionales para el tratamiento o prevención de las UPD en España. En este caso, la proporción de ensayos clínicos viene desglosada en tratamiento con gentamicina, estudios que utilizan otros antibióticos o compuestos con carácter bactericida o tratamientos preventivos. Datos obtenidos de la base de ensayos clínicos *Clinical Trials*.



Como conclusión, las UPD son una de las lesiones más habituales en el entorno hospitalario. Además, con frecuencia se producen en pacientes pluripatológicos y polimedicados, por lo que es de vital importancia el individualizar el tratamiento. La aplicación de gentamicina a nivel local en UPDs, podría ser una buena opción terapéutica, debido a su alta eficacia y baja toxicidad en comparación con otras alternativas. Además, es útil frente a bacterias metilresistentes que con frecuencia dificultan la curación.

Por otra parte, es destacable la escasez de ensayos clínicos aleatorizados que impliquen un alto grado de evidencia y permitan establecer una recomendación firme. Por ello, en el momento actual, no podemos concluir que la gentamicina local deba ser el tratamiento de primera elección. Es bien sabido que la escasez de evidencia se asocia a variabilidad clínica y falta de fundamento al escoger entre diferentes opciones terapéuticas. Por tanto, parece obligada la realización de más estudios para poder posicionar adecuadamente el uso local de gentamicina en el tratamiento de las UPD infectadas.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AGE= Glicación avanzada
- CEBM= Centre for Evidence-Based Medicine
- DM1=Diabetes mellitus tipo I
- DM2: Diabetes mellitus Tipo II
- ECCD= Enfermedad cardiovascular arterosclerótica
- EDS= EBSCO Discovery Service
- EVP= Enfermedad vascular periférica
- GR= Grado de recomendación
- IDB= Índice dedo brazo
- ICCG=Implantes de colágeno reabsorbibles que contienen gentamicina
- ITB= Índice tobillo brazo
- MMII= Miembro inferior
- NCBI= Centro Nacional sobre Biotecnología
- NE= Nivel de evidencia.
- NLM= Biblioteca Nacional de Medicina
- NPD= Neuropatía diabética periférica
- SARM= *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Conflicto de intereses: Ninguno.

Bibliografía

1. Alonso-Fernández M, Mediavilla-Bravo JJ, López-Simarro F, Comas-Samper JM, Carramiñana-Barrera F, Mancera-Romero J, et al. Evaluation of diabetic foot screening in Primary Care. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr.* 2014;61(6):311-7.
2. Ramos J, Martínez L. Prevención podológica en el pie diabético. *Rev Esp Podol.* 2005; 16(6):282-8.
3. Iannuccelli V, Bondi M, Pinelli M, Mingione A, Camerani R. Biodegradable intraoperative system for bone infection treatment II. In vivo evaluation. *Int J Pharm.* 1990;143:187-94.
4. Gauland C. Managing lower-extremity osteomyelitis locally with surgical debridement and synthetic calcium sulfate antibiotic tablets. *Adv Skin Wound Care.* 2011;24(11):515-23.
5. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Tsiodras S, Vlastou C, Giamarellou H, Soucacos PN. Calcium sulphate delivery system with tobramycin for the treatment of chronic calcaneal osteomyelitis. *J Int Med Res.* 2006;34(6):704-12.
6. Fleiter N, Walter G, Bösebeck H, Vogt S, Büchner H, Hirschberger W, et al. Clinical use and safety of a novel gentamicin-releasing resorbable bone graft substitute in the treatment of osteomyelitis/osteitis. *Bone Jt Res.* 2014;3(7):223-9.
7. Wahl P, Livio F, Jacobi M, Gautier E, Buclin T. Systemic exposure to tobramycin after local antibiotic treatment with calcium sulphate as carrier material. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131(5):657-62.
8. Agarwal S, Healey B. The use of antibiotic impregnated absorbable calcium sulphate beads in management of infected joint replacement prostheses. *J Arthrosc Jt Surg.* 2014;1(2):72-5.
9. Marzo Castillejo M, Viana Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *Guías clínicas.* 2007 ;71:6.
10. Melamed EA, Peled E. Antibiotic impregnated cement spacer for salvage of diabetic osteomyelitis. *Foot Ankle Int.* 2012;33(3):213-9.
11. Jogia RM, Modha DE, Nisal K, Berrington R, Kong MF. Use of highly purified synthetic calcium sulfate impregnated with antibiotics for the management of diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis. *Diabetes Care.* 2015;38(5):79-80.
12. Drampalos E, Mohammad HR, Kosmidis C, Balal M, Wong J, Pillai A. Single stage treatment of diabetic calcaneal osteomyelitis with an absorbable gentamicin-loaded calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: The Silo technique. *Foot Edinb Scotl.* 2018;34:40-4.
13. Nandi SK, Mukherjee P, Roy S, Kundu B, De DK, Basu D. Local antibiotic delivery systems for the treatment of osteomyelitis – A review. *Mater Sci Eng C.* 2009;29(8):2478-85.
14. Griffis CD, Metcalfe S, Bowling FL, Boulton AJM, Armstrong DG. The use of gentamycin-impregnated foam in the management of diabetic foot infections: a promising delivery system? *Expert Opin Drug Deliv.* 2009;6(6):639-42.
15. Knaepler H. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection in orthopaedic surgery. *Int J Surg Lond Engl.* 2012;10: 15-20.
16. Gauland C. Managing lower-extremity osteomyelitis locally with surgical debridement and synthetic calcium sulfate antibiotic tablets. *Adv Skin Wound Care.* 2011;24(11):515-23.
17. Uçkay I, Kressmann B, Di Tommaso S, Portela M, Alwan H, Vuagnat H, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Med.* 2018;6:1-5.
18. Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2012;102(3):223-32.
19. Varga M, Sixta B, Bem R, Matia I, Jirkovska A, Adamec M. Application of gentamicin-collagen sponge shortened wound healing time after minor amputations in diabetic patients - a prospective, randomised trial. *Arch Med Sci AMS.* 2014;10(2):283-7.
20. Marson BA, Deshmukh SR, Grindlay DJC, Ollivere BJ, Scammell BE. A systematic review of local antibiotic devices used to improve wound healing following the surgical management of foot infections in diabetics. *Bone Jt J.* 2018;100(11):1409-15.
21. Spain W. Gentamicina [Internet]. [citado 2019]. Disponible en: <https://www.vademecum.es//principios-activos-gentamicina-j01gb03>.
22. Perim MC, Borges J da C, Celeste SRC, Orsolin E de F, Mendes RR, Mendes GO, et al. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(5):546-54.
23. Singh AK, Yeola M, Singh N, Damke S. A study on diabetic foot ulcers in Central rural India to formulate empiric antimicrobial therapy. *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(8):4216-22.
24. Price BL, Lovering AM, Bowling FL, Dobson CB. Development of a Novel Collagen Wound Model To Simulate the Activity and Distribution of Antimicrobials in Soft Tissue during Diabetic Foot Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(11):6880-9.
25. Mottola C, Matias CS, Mendes JJ, Melo-Cristino J, Tavares L, Cavaco-Silva P, et al. Susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* biofilms in diabetic foot infections. *BMC Microbiol.* 2016;16(1):119.
26. Search of: gentamicin | Ulcer - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Ulcer&term=gentamicin&cntry=&state=&city=&dist=>.
27. Iwakura T, Lee SY, Niikura T, Miwa M, Sakai Y, Nishida K, et al. Gentamycin-impregnated calcium phosphate cement for calcaneal osteomyelitis: a case report. *J Orthop Surg Hong Kong.* 2014;22(3):437-9.
28. Jeppesen SM, Frøkjær J, Yderstræde K. Conservative treatment in a patient with diabetic osteomyelitis: antibiotic treatment is sufficient for complete bone regeneration in selected cases. *BMJ Case Rep.* 2015.
29. Morley R, Lopez F, Webb F. Calcium sulphate as a drug delivery system in a deep diabetic foot infection. *Foot Edinb Scotl.* 2016;27:36-40.
30. Costa Almeida CE. Collagen implant with gentamicin sulphate as an option to treat a neuroischaemic diabetic foot ulcer: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;21:48-51.