

Facultade de Enfermaría e Podoloxía



## **TRABALLO DE FIN DE GRAO EN PODOLOXÍA**

**Curso académico 2019/2020**

**LA EFICACIA DE LOS COMPUESTOS DE PLATA EN ÚLCERAS DE PIE  
DIABÉTICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Paula Cinza Cao**

**Directora: Prof. Dra. Lucía Núñez Fernández**

“La eficacia de los compuestos de plata en úlceras de pie diabético: una revisión sistemática.”

“A eficacia dos compostos de prata en úlceras de pé diabético: una revisión sistemática.”

“Efficacy of silver compounds on diabetic foot ulcers: a systematic review.”

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
Introducción .....	3
Objetivos .....	3
Metodología .....	3
Resultados .....	3
Conclusiones.....	3
RESUMIO.....	4
Introducción .....	4
Objetivos .....	4
Metodología .....	4
Resultados .....	4
Conclusiones.....	4
ABSTRACT.....	5
Introduction.....	5
Objectives.....	5
Methodology .....	5
Results.....	5
Conclusions.....	5
SIGLAS Y ACRÓNIMOS.....	6
1. INTRODUCCIÓN .....	7
2. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DEL ESTUDIO .....	9
3. METODOLOGÍA.....	10
3.1 Criterios de inclusión y de exclusión .....	10
3.2 Estrategia de búsqueda .....	10
3.3. Forma de selección de los estudios.....	11
3.4 Establecimiento de variables. ....	12
3.5 Evaluación de la calidad. ....	13
4. RESULTADOS.....	14
4.1. Resumen de los artículos originales seleccionados. ....	14
4.2 Análisis de los resultados.....	20
5. DISCUSIÓN.....	22
6. CONCLUSIONES.....	23
7. BIBLIOGRAFÍA .....	24

## **RESUMEN**

### **Introducción**

Las opciones terapéuticas ante una úlcera de pie diabético son amplias, y una buena elección establece la diferencia entre la cura total de la úlcera o una posible amputación con un importante aumento de la mortalidad. Debido a estas consecuencias, la elección del tratamiento resulta crucial, pero la utilización de los compuestos de plata ha aumentado en los últimos años sin que su eficacia haya sido demostrada.

### **Objetivos**

El objetivo de esta revisión sistemática es analizar que los compuestos de plata son un tratamiento farmacológico eficaz ante las úlceras de pie diabético.

### **Metodología**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, SCOPUS, Web of Science y Medline durante el mes de mayo del año 2020.

### **Resultados**

Como resultado de la búsqueda bibliográfica se obtuvieron un total de 233 artículos, de los cuales 12 fueron seleccionados para la realización de esta revisión sistemática según los criterios de inclusión y exclusión.

En 11 de los 12 artículos seleccionados se demuestra la eficacia de los compuestos de plata. En el grupo tratado con compuestos de plata se han observado diferencias estadísticamente significativas en la reducción del área de la úlcera, reducción de la supuración, aparición precoz del tejido de granulación, reducción del desprendimiento de tejido epitelial, reducción del número de microorganismos y carga bacteriana y reducción de los casos de infección.

### **Conclusiones**

Los resultados obtenidos posicionan los tratamientos con compuestos de plata como una opción con una eficacia igual o mayor a otras terapias farmacológicas, aunque es necesaria la realización de nuevas investigaciones que aporten una mayor evidencia científica.

## **RESUMO**

### **Introdución**

As opcións terapéuticas para unha úlcera de pé diabético son amplias, e unha boa elección establece a diferenza entre unha cura completa da úlcera ou unha posible amputación cun aumento significativo da mortalidade. Debido a estas consecuencias, a elección do tratamento é crucial, pero o uso de compostos de prata aumentou nos últimos anos sen que se demostrara a súa eficacia.

### **Obxectivos**

O obxectivo desta revisión sistemática é verificar que os compostos de prata son un tratamento farmacolóxico eficaz ante as úlceras de pé diabético.

### **Metodoloxía**

Realizouse unha busca bibliográfica nas bases de datos PubMed, SCOPUS, Web of Science e Medline durante o mes de maio do ano 2020.

### **Resultados**

Como resultado da busca bibliográfica obtivéronse un total de 233 artigos, dos cales 12 foron seleccionados para a realización desta revisión sistemática segundo os criterios de inclusión e exclusión.

En 11 dos 12 artigos seleccionados demostrábase a eficacia dos compostos de prata. No grupo tratado con prata observáronse diferenzas estatisticamente significativas na redución da área da úlcera, redución da supuración, aparición precoz do tecido de granulación, redución do desprendemento de tecido epitelial, redución do número de microorganismos e carga bacteriana e redución dos casos de infección.

### **Conclusións**

Aínda que os resultados obtidos posicionan os tratamentos con compostos de prata coma unha opción cunha eficacia igual ou maior a outras terapias farmacolóxicas, é necesaria a realización de novas investigacións que aporten unha maior evidencia científica.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

The therapeutic options for a diabetic foot ulcer are extense, and a good choice makes the difference between a full ulcer cure or a possible amputation with a significant increase in mortality. Due to these consequences, the choice of treatment is crucial, but the use of silver compounds has increased in recent years without its efficacy having been demonstrated.

### **Objectives**

The aim of this systematic review is to verify that silver compounds are an effective pharmacological treatment for diabetic foot ulcers.

### **Methodology**

A bibliographic search was performed in the databases PubMed, SCOPUS, Web of Science and Medline during the month of May of the year 2020.

### **Results**

As a result of the bibliographic search a total of 233 articles were obtained, of which 12 were selected to carry out this systematic review according to the inclusion and exclusion criteria.

In 11 of the 12 selected articles the efficacy of silver compounds was demonstrated. In the silver-treated group statistically significant differences have been observed in the reduction of the ulcer area, reduction of suppuration, early appearance of granulation tissue, reduction of detachment of epithelial tissue, reduction in the number of microorganisms and bacterial load, and reduction in cases of infection.

### **Conclusions**

Although the obtained results position treatments with silver compounds as an option with an efficacy equal to or greater than other pharmacological options, it is necessary to carry out new investigations that provide further scientific evidence.

## **SIGLAS Y ACRÓNIMOS**

- DM: Diabetes Mellitus.
- ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.
- IPD: Infección de Pie Diabético.
- nAg: Plata nanocristalina.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- RS: Revisión Sistemática.
- UPD: Úlcera de Pie Diabético.

## 1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica resultado de una falta total o parcial de producción de insulina en el páncreas o de la ineficacia por parte del organismo en la utilización de la insulina producida <sup>(1)</sup>.

La insulina es la hormona que se produce ante un aumento de la concentración de glucosa en sangre. La presencia de insulina permite que la glucosa penetre en las células del organismo, por lo que ante una falta de insulina o ante la ineficacia en su utilización, la glucosa no tiene la capacidad de penetrar en las células, produciéndose su acumulación en sangre <sup>(2)</sup>. Se diagnostica DM cuando el paciente presenta una glucemia en ayunas  $\geq 7\text{mmol/L}$  <sup>(1)</sup>.

Hay dos tipos principales de DM:

- Diabetes tipo 1 o juvenil: Debida a una producción deficiente de insulina por causa desconocida. Los pacientes diagnosticados de DM tipo 1 son insulino dependientes.
- Diabetes tipo 2: Debida a la ineficacia en la utilización de la insulina. Es el tipo de DM más frecuente y está ligado a un índice de masa corporal (IMC) elevado y a la falta de actividad física.

Dentro de otros tipos de DM, cabe destacar la diabetes gestacional, que se caracteriza por hiperglucemia durante el embarazo alcanzando unos valores elevados para la normalidad, aunque inferiores a los necesarios para diagnosticar la DM. Tanto las mujeres que presentan diabetes gestacional como sus hijos presentan un mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2 en el futuro <sup>(1)</sup>.

El número de personas diagnosticadas de DM ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, año en que se estimó que el 8.5% de los adultos mayores de 18 años padecía la enfermedad. En España, se estima que la prevalencia de DM en la población adulta masculina es de un 10.6%, mientras que en la población femenina disminuye hasta un 8.2%. En total, se considera que la prevalencia de diabetes en España es de un 9.4% <sup>(1,3)</sup>.

Las principales complicaciones de la DM incluyen retinopatía, nefropatía, neuropatía y vasculopatía. En el miembro inferior, la combinación de la neuropatía con la reducción del flujo sanguíneo incrementa el riesgo de producirse úlceras de pie diabético (UPDs) e infección de pie diabético (IPD) <sup>(1,4)</sup>. La neuropatía periférica provoca alteraciones sensoriales debido a la degeneración de los nervios, produciendo una pérdida de sensibilidad. Esta situación, en conjunto con cambios mecánicos en la arquitectura del pie, favorece la formación de UPDs <sup>(5,6)</sup>.



Hay varios sistemas de clasificación de las lesiones de pie diabético, siendo uno de los más utilizados el sistema de clasificación de Wagner <sup>(4,7)</sup>:

- Grado 0: Pie de riesgo, sin úlcera.
- Grado 1: Úlcera superficial.
- Grado 2: Úlcera profunda. Penetra en la piel y ligamentos.
- Grado 3: Úlcera profunda con absceso y osteomielitis.
- Grado 4: Gangrena limitada.
- Grado 5: Gangrena extensa.

Las UPDs son una de las complicaciones más severas de la DM con una incidencia del 25% <sup>(4)</sup>. Este tipo de úlceras suelen encontrarse muy colonizadas por bacterias y presentan un alto riesgo de infección por el patógeno *Staphylococcus aureus* <sup>(4,8)</sup>. De esta forma, las IPDs se convierten en una de las mayores complicaciones de las UPDs, al ser un problema generalizado, costoso y complejo que compromete la integridad del miembro inferior. En Estados Unidos, la infección de UPDs está considerada como la principal causa de hospitalización en pacientes con DM, con una tasa del 20% del total de las admisiones hospitalarias relacionadas con la DM <sup>(8)</sup>.

En cuanto a la tasa de mortalidad, los porcentajes varían entre el 43% y el 55% en pacientes con una UPD de 5 años de evolución, aumentando hasta un 74% en aquellos casos en los que se realizase una amputación en el miembro inferior <sup>(8)</sup>.

Se considera que al menos el 60% de estas amputaciones podrían prevenirse, siendo de especial importancia la elección del tratamiento, que tendrá un papel crucial en la evolución de la UPD <sup>(4)</sup>. Un buen abordaje de este tipo de úlcera incluirá: control de la glucosa, mantenimiento de la úlcera en ambiente húmedo, desbridamiento, descarga de la zona y prevención o control de la infección <sup>(5)</sup>.

Los apósitos forman parte del tratamiento habitual. Pueden ser de distintos materiales como hidrogeles, espumas, yodo, plata, etc. Un apósito ideal debería ser barato, fácil de usar, no adherente, hipoalergénico y con la capacidad de; mantener la úlcera en ambiente húmedo, absorber los exudados, permitir el intercambio gaseoso, controlar el olor, proveer insolación térmica y protección mecánica, previniendo la contaminación de la úlcera y disminuyendo el riesgo de infecciones <sup>(9)</sup>.

Un tratamiento tópico que sea un eficaz bactericida resulta muy importante en este tipo de úlceras <sup>(6)</sup>, y la plata es un antimicrobiano de amplio espectro, cuyo uso ha ido en aumento en las UPDs durante los últimos años <sup>(8)</sup>.

El uso de la plata como antimicrobiano tópico ha sido, tradicionalmente, a través de compuestos de nitrato de plata o sulfadiazina de plata. Sus efectos antimicrobianos son

complejos e incluyen la inhibición directa de la respiración celular bacteriana, la inactivación de las enzimas intracelulares y alteraciones en la membrana celular. Adicionalmente, el nitrato de plata tiene efectos citotóxicos en las células del paciente, pudiendo resultar en una reducción en la producción del tejido de epitelización, dándose una curación tardía de la úlcera <sup>(4,9)</sup>.

Los tratamientos con plata han planteado una creciente preocupación entre el personal sanitario, que se cuestiona si esta elección de tratamiento podría conducir a una mayor morbilidad y a un periodo de tratamiento prolongado. Esta situación se debe a que, aunque hay evidencias de su efecto antibacteriano, no hay evidencias directas de una mejoría en la curación o una reducción de la infección por el tratamiento tópico con plata <sup>(10)</sup>.

Debido a la toxicidad y limitaciones del uso de la plata se han utilizado otras opciones terapéuticas: los apósitos salinos <sup>(9)</sup>, povidona yodada, miel, colagenasa de *Clostridium*, látex natural <sup>(4)</sup>, colágeno y celulosa oxidada regenerada <sup>(11)</sup>, *Ageratina pichinchensis* <sup>(12)</sup> y quitosano <sup>(13)</sup>.

Sin embargo, la plata se sigue utilizando como opción terapéutica debido a sus reconocidas propiedades antimicrobianas, antifúngicas y antivirales <sup>(4)</sup>. Es importante resaltar la mínima incidencia de casos de resistencia a los compuestos de plata y que la sensibilidad celular está correlacionada con el nivel de exposición y liberación de la plata, por lo que es fácilmente controlable <sup>(8)</sup>.

Por último, debemos destacar que, aunque los compuestos de plata han sido ampliamente estudiados, no se han llevado a cabo gran cantidad de estudios que respalden la, cada vez más frecuente, práctica clínica de su utilización en el tratamiento de úlceras de pie diabético. <sup>(4)</sup>

## **2. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DEL ESTUDIO**

Una buena elección de tratamiento ante una UPD establece la diferencia entre la cura total de la úlcera o una posible amputación, con su consecuente aumento de mortalidad. Debido a la severidad de las consecuencias y a la creciente incidencia tanto de DM como de UPD, analizar qué compuesto es eficaz para su tratamiento resulta crucial.

El objetivo de esta revisión sistemática (RS) es responder a la siguiente pregunta:

En cuanto al apartado farmacológico del tratamiento de UPDs, ¿son los compuestos de plata una opción eficaz?

### 3. METODOLOGÍA

En este apartado se recoge la metodología utilizada para la realización de la búsqueda bibliográfica que nos permite resolver la pregunta de estudio planteada.

#### 3.1 Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión de esta RS son:

- Fecha de publicación en los últimos 10 años (2010-2020).
- Idioma de publicación inglés o español.
- Artículos basados en humanos.
- Pacientes de ambos sexos, sin rangos de edad, que como patología asociada presenten DM tipo 1 o tipo 2.
- Úlceras originadas por el síndrome de pie diabético.
- Artículos en los que el tratamiento a utilizar contenga plata o se compare un tratamiento con plata con otro tipo de tratamiento.

Por otro lado, los criterios de exclusión son:

- Fecha de publicación previa al año 2010.
- Cualquier idioma de publicación diferente al inglés o al español.
- Artículos basados en animales.
- Pacientes que no presenten DM.
- Úlceras no asociadas al síndrome de pie diabético.
- Artículos en los que no se utilice ningún tratamiento con plata.

#### 3.2 Estrategia de búsqueda

La búsqueda de bibliografía se realizó en mayo del año 2020 en las bases de datos PubMed, SCOPUS, Web of Science y Medline, resultando en un total de 233 artículos.

La estrategia de búsqueda que se siguió en cada una de las bases de datos, junto con los resultados obtenidos tras aplicar los filtros, se pueden encontrar en las Tablas I-IV:

Tabla I. Estrategia de búsqueda en PubMed.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FILTROS	RESULTADOS TOTALES
((("Diabetic Foot"[Mesh]) AND "Silver"[Mesh]) OR ((Diabetic Foot[Title/Abstract]) AND Silver[Title/Abstract]))	Últimos 10 años	6

Tabla II. Estrategia de búsqueda en SCOPUS.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FILTROS	RESULTADOS TOTALES
TITLE-ABS-KEY ("Diabetic foot" AND silver) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2010)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Spanish"))	Últimos 10 años Artículos Español Inglés	90

Tabla III. Estrategia de búsqueda en Web of Science.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FILTROS	RESULTADOS TOTALES
TEMA: ("Diabetic Foot") AND TEMA: (Silver)	Últimos 10 años Artículos Ensayos clínicos Español Inglés	125

Tabla IV. Estrategia de búsqueda en Medline.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FILTROS	RESULTADOS TOTALES
(MM "Diabetic foot") AND (MM "Silver")	Últimos 10 años	12

### 3.3. Forma de selección de los estudios

Una vez completada la búsqueda se obtuvieron 233 artículos, de los cuales se eliminaron 61 al tratarse de duplicados. Los 172 artículos restantes fueron filtrados por la lectura del título, comprobando que se cumpliesen los criterios de inclusión y exclusión, lo cual resultó en 34 artículos elegibles para la lectura del resumen. En este último filtro del proceso de selección de los estudios, se leyeron los resúmenes comprobando con mayor exactitud que se cumpliesen los criterios anteriormente citados, además, en aquellos casos en los que el resumen no era esclarecedor, se accedió al texto completo. Finalmente, fueron seleccionados 12 artículos originales.

El proceso de análisis se puede ver reflejado en la figura I:

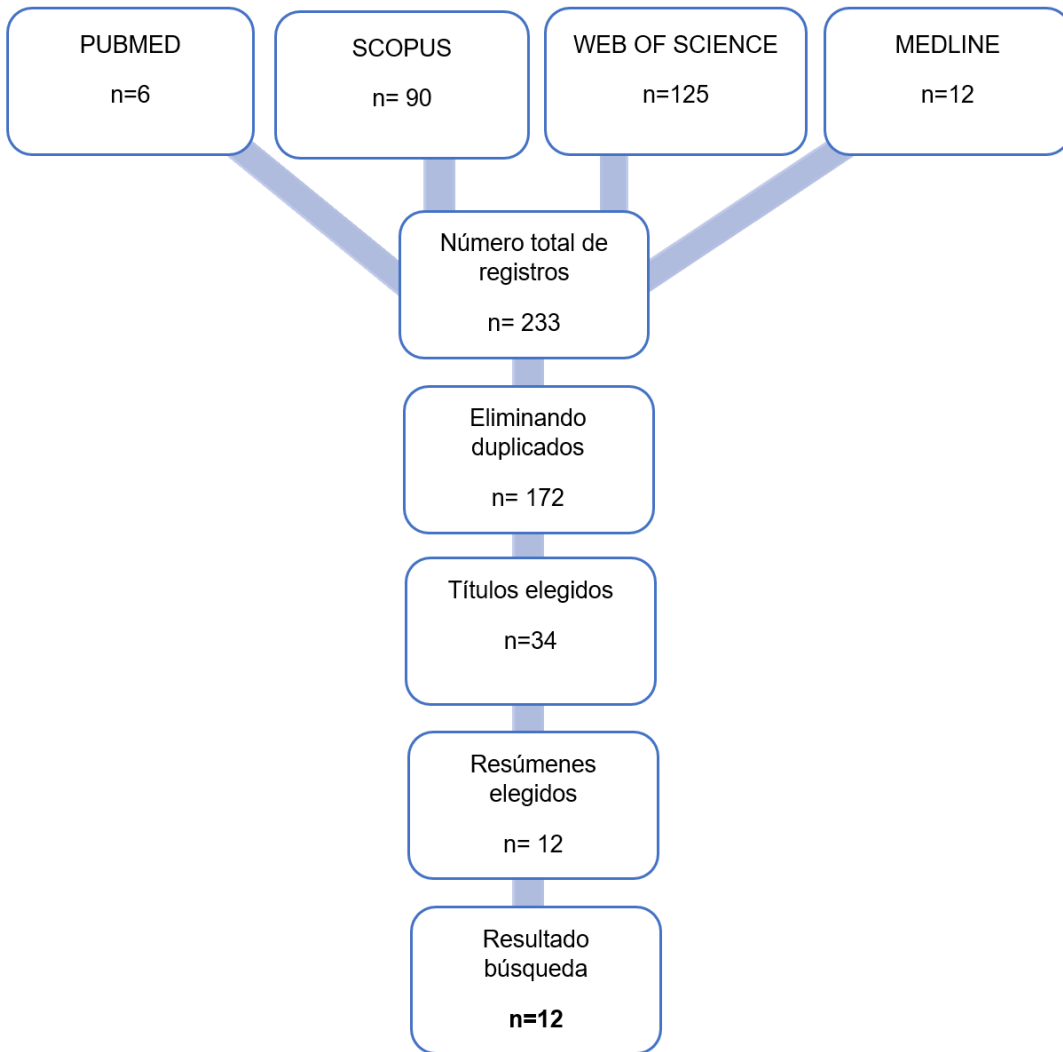


Figura 1. Diagrama de flujo de la información en las diferentes fases de la RS.

### 3.4 Establecimiento de variables.

Se establecieron una serie de variables para realizar el análisis de los resultados de los estudios incluidos en esta RS de una manera objetiva:

- Diseño del estudio: En base al rigor científico del diseño de cada estudio podremos realizar una evaluación de la calidad.
- Número de pacientes: Cuanto mayor será el tamaño muestral del estudio, mayor será su fiabilidad.
- Úlcera: Es de interés conocer el grado y localización de la úlcera en el pie para observar si existen diferencias significativas ante el tratamiento.
- Compuesto: El compuesto de plata se puede presentar de diferentes formas farmacéuticas; apósitos, fibras, gel...
- Las variables en los resultados de los estudios son las siguientes:
  - i. Curación: Si se produce la completa curación de la úlcera.
  - ii. Tamaño: Si se reduce el tamaño de la úlcera.

iii. Tiempo: El tiempo medio de curación de las úlceras.

### 3.5 Evaluación de la calidad.

Para analizar la calidad de los artículos seleccionados según su nivel de evidencia y el grado de recomendación se ha utilizado la guía Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <sup>(14)</sup>. Se pueden observar los resultados de la evaluación de la calidad en la Tabla V.

Tabla V. Evaluación de la calidad.

TÍTULO	DISEÑO	Nº PACIENTES	NIVEL EVIDENCIA	GRADO RECOMENDACIÓN
Comparative study of nanocrystalline silver ion dressings with normal saline dressings in diabetic foot ulcers <sup>(15)</sup> .	ECA	30	1+	A
Nanosilver versus povidone iodine dressing – efficacy in the management of chronic diabetic foot ulcers <sup>(16)</sup> .	ECA	60	1+	A
A pilot, randomized, controlled study of nanocrystalline silver, manuka honey and conventional dressings in healing diabetic foot ulcers <sup>(17)</sup> .	ECA	31	1+	A
Clinical outcomes for diabetic foot ulcers treated with clostridial collagenase ointment or with a product containing silver <sup>(18)</sup> .	ECA	102	1++	A
A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex <sup>(19)</sup> .	ECA	5	1-	B
Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment <sup>(20)</sup> .	ECA	39	1+	A
Effectiveness and Tolerability of a Standardized Extract from <i>Ageratina pichinchensis</i> in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized, Controlled Pilot Study <sup>(21)</sup> .	ECA	36	1+	A
Nano-colloidal silver and chitosan bioactive wound dressings in managing diabetic foot ulcers: case series <sup>(22)</sup> .	Serie de casos	5	3	D

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

Tabla V (Continuación). Evaluación de la calidad.

TÍTULO	DISEÑO	Nº PACIENTES	NIVEL EVIDENCIA	GRADO RECOMENDACIÓN
Effect of oil gauze silver dressings on diabetic foot ulcers in the elderly <sup>(23)</sup> .	Estudio de cohortes	22	2+	C
The Use of Vacuum-Assisted Closure and GranuFoam Silver Dressing in the Management of Diabetic Foot Ulcer <sup>(24)</sup> .	Estudio de Cohortes	21	2++	B
A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers <sup>(25)</sup> .	ECA	40	1+	A
Clinical and antimicrobial efficacy of a Silver Foam Dressing with silicone adhesive in Diabetic foot ulcers with mild infection <sup>(26)</sup> .	Estudio de cohortes	21	2++	B

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

#### 4. RESULTADOS

Un total de 12 artículos originales fueron seleccionados para la realización de esta RS, obteniéndose 8 ensayos clínicos aleatorios, 3 estudios de cohortes y una serie de casos.

Como resultado, se obtuvo información de 412 pacientes.

Durante el proceso de análisis de los resultados se realizó un resumen cada uno de los 12 artículos originales seleccionados.

##### 4.1. Resumen de los artículos originales seleccionados.

**Gupta V, Kakkar G, Gill AS, Gill CS, Gupta M. Comparative Study of Nanocrystalline Silver Ion Dressings with Normal Saline Dressings in Diabetic Foot Ulcers. J clin diagn. 2018; 12(6):PC01-PC04 <sup>(15)</sup>.**

Este ensayo clínico aleatorizado (ECA) se realizó con el fin de estudiar el efecto de los apósitos de iones de plata nanocrystalina en comparación con apósitos salinos estándar en el tratamiento de UPD.

Un total de 30 pacientes con UPD con signos de supuración fueron incluidos en este estudio de 8 semanas. Inicialmente, a todos los pacientes se les realizó el desbridamiento del tejido necrótico de la úlcera y, a continuación, se les aplicó el apósito correspondiente.

Todos los pacientes fueron tratados con antibióticos sistémicos de amplio espectro.

Al final del estudio, la supuración de las UPD tratadas con apósitos de iones de plata nanocrystalina había sido reducida de manera significativa (2 casos con supuración), en comparación con el grupo tratado con apósitos salinos estándar (7 casos). Además,

únicamente los pacientes de este grupo mostraron la aparición del tejido de granulación en la segunda semana de tratamiento. En cuanto a la reducción del tamaño de la úlcera, al inicio del tratamiento había una diferencia media entre ambos grupos de 0.74 cm, mientras que en la última semana del tratamiento la diferencia entre grupos era de 9.08 cm, siendo mayor la reducción en el grupo tratado con plata nanocristalina.

Se concluyó que los apósitos de iones de plata nanocristalina son una opción con mejores resultados que los apósitos salinos convencionales para el tratamiento de UPD.

**Rahaman A, Manjunath A, Battacharya AM. Nanosilver versus Povidone iodine dressing- Efficacy in the management of chronic diabetic foot ulcers. J Evolution Med Dent Sci. 2017; 6(22):1799-1803 <sup>(16)</sup>.**

En este ECA se analiza la eficacia de los apósitos de nanoplata en comparación con los apósitos de povidona yodada.

En la realización del estudio fueron incluidos 60 pacientes que recibieron durante un máximo de 6 semanas tratamiento antibiótico y desbridamiento diario como rutina previa a la colocación de un nuevo apósito.

Los resultados del estudio mostraron diferencias significativas a partir de la segunda semana de tratamiento. Se pudo observar que el desprendimiento de la piel en la zona de la UPD era menor en el grupo que estaba siendo tratado con nanoplata, de la misma manera, este grupo tuvo una aparición de tejido de granulación prematura en comparación al grupo tratado con povidona yodada. Además, el descenso de la carga bacteriológica también se alcanzó antes en el grupo tratado con nanoplata. A diferencia de los anteriores resultados, en la reducción del tamaño de la úlcera no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Se concluyó que los apósitos de nanoplata son una opción con mejores resultados para el tratamiento de UPDs que los apósitos con povidona yodada.

**Tsang KK, Kwong EW, To TS, Chung JW, Wong TK. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. Evid Based Complement Alternat Med. 2017; 2017:5294890 <sup>(17)</sup>.**

Este ECA se realizó con el fin de confirmar la hipótesis de que los apósitos con plata nanocristalina (nAg) resultarían más efectivos que los apósitos convencionales para tratar las UPD y que aquellos con miel Manuka. Se incluyeron un total de 31 pacientes diagnosticados de DM tipo 2 y con una úlcera de un diámetro de 1 cm o mayor en el pie,



por debajo de la región maleolar.

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de tratamiento; apósitos de plata nanocristalina (n=11), miel Manuka (n=10) o apósitos convencionales (n=10). Además, se realizó la limpieza y desbridamiento de la úlcera a todos los pacientes, y aquellos que lo necesitasen recibieron ortesis de descarga.

En los resultados se observó que el grupo tratado con nAg presentó una velocidad de reducción del tamaño de la úlcera significativamente mayor que los otros dos grupos. En la carga bacteriológica de las UPDs no se encontraron diferencias significativas, aunque es destacable que el grupo tratado con nAg mostró el mayor descenso en el número de microorganismos. En cuanto a la cura completa de la úlcera, se mostraron diferencias significativas con resultados de un 81.8%, 50% y 40% de los casos en el grupo de nAg, miel Manuka y apósitos convencionales, respectivamente.

Se concluyó que los apósitos con plata nanocristalina son potencialmente efectivos y mejores para el tratamiento y la reducción del tamaño de la UPD que los apósitos convencionales y aquellos con miel Manuka.

**Motley TA, Caporusso JM, Lange DL, Eichelkraut RA, Cargill DI, Dickerson JE Jr. Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. Adv Wound Care. 2018; 7(10):339-348**  
(18).

Este ensayo clínico aleatorizado compara la progresión en cuanto a la reducción del área de la úlcera y la incidencia de infecciones, entre UPD tratadas con colagenasa de *Clostridium* y UPD tratadas con productos con plata.

En este estudio fueron incluidos 102 pacientes diagnosticados de DM tipo 1 o tipo 2 que presentaban una UPD en la zona plantar o en el hallux con un área de 0.5-10 cm<sup>2</sup>, sin ninguna manifestación clínica de infección. Los pacientes fueron tratados durante 6 semanas, tras las que se realizaron 4 semanas de seguimiento.

En los resultados de este estudio no observamos diferencias significativas en la reducción media del área de la úlcera. El tiempo medio de curación fue de 31.1±9 días en el grupo colagenasa *Clostridium* y 37.1±7.7 días en el grupo tratado con compuestos de plata, por lo que tampoco se obtuvieron diferencias significativas. En el grupo colagenasa *Clostridium* 11 úlceras curaron durante el periodo de tratamiento, mientras que en el grupo tratado con plata este número se reduce a 7, diferencia que tampoco es significativa.

Como conclusión, este estudio afirma que tanto la colagenasa *Clostridium* como los compuestos de plata son opciones eficaces en el tratamiento de UPD con diferencias no

significativas entre ambos tratamientos, aunque la colagenasa *Clostridium* haya obtenido mejores resultados.

**Nunes GAMA, Reis MC, Rosa MFF, Peixoto LRT, Rocha AF, Rosa SSRF. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. Res Biomed Eng. 2016; 32(1):3-13 <sup>(19)</sup>.**

Este ECA se realizó con el objetivo de comprobar la eficacia de un nuevo sistema de tratamiento para las UPDs en comparación con el tratamiento con apósitos de espuma de plata. Este nuevo sistema de tratamiento lo conforman un dispositivo con diodos emisores de luz y una ortesis hecha de látex natural.

Para la realización del estudio 5 pacientes diagnosticados de DM tipo 1 o tipo 2 fueron seleccionados para recibir tratamiento durante 28 días. Entre los cinco pacientes se contó un total de 10 UPDs.

En los resultados se encontró una diferencia significativa en el porcentaje de curación de las UPDs, con un 78.4% en el grupo tratado con el nuevo sistema de tratamiento y un 52.8% el grupo tratado con apósitos de plata.

Se concluyó que, aunque el nuevo sistema de tratamiento ha obtenido buenos resultados, se debe continuar investigando al respecto.

**Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, Bischoff-Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. Wound Rep Reg. 2013; 21:216–225 <sup>(20)</sup>.**

En este ECA se comparó un apósito de colágeno/celulosa oxidada regenerada/plata con el tratamiento convencional (apósito de espuma) ante UPDs.

Los 39 pacientes con UPDs de grados 2-3 según la clasificación de Wagner que formaron parte del estudio fueron adicionalmente tratados con descarga y desbridamiento de la úlcera.

Se observó que en la semana 4 de tratamiento, el grupo tratado con colágeno/celulosa oxidada regenerada/plata presentó más úlceras que habían reducido su área un 50% o más, lo cual resultó ser una diferencia significativa con el grupo tratado con apósitos de espuma. Este grupo también presentó significativamente menos casos de infección (0%), que el grupo al que se aplicó el tratamiento convencional (31%).

Los resultados sugieren que la combinación de colágeno/celulosa oxidada regenerada/plata normaliza el medio ambiente de la úlcera y protege la zona ante infecciones.

Se concluyó que este ECA había demostrado que el tratamiento con colágeno/celulosa oxidada regenerada/plata aumentó la tasa de curación y redujo los niveles de infección significativamente en comparación con el tratamiento convencional.

**Romero-Cerecero O, Zamilpa A, Tortoriello J. Effectiveness and Tolerability of a Standardized Extract from *Ageratina pichinchensis* in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Planta Med.* 2015; 81:272–278 <sup>(21)</sup>.**

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de un fitofármaco desarrollado a partir de *A. pichinchensis* en comparación con sulfadiazina de plata como tratamiento ante UPDs.

En este estudio fueron incluidos 36 pacientes diagnosticados de DM tipo 2 que presentasen UPDs de grado 1-2 según la clasificación de Wagner. Tras seis semanas de tratamiento, el grupo tratado con *A. pichinchensis* mostró una mayor reducción del área de la úlcera que el grupo tratado con sulfadiazina de plata y, tras veinte semanas de tratamiento, el 96.5% de las úlceras de este grupo se habían curado totalmente. El tiempo de curación de las UPDs entre ambos grupos fue comparable.

Se concluyó que ningún resultado de este estudio mostró una diferencia significativa entre ambos grupos, aunque todos los resultados fueron favorables hacia el grupo tratado con *A. pichinchensis*.

**Harikrishna KRN. Nano-colloidal silver and chitosan bioactive wound dressings in managing diabetic foot ulcers: case series. *J Wound Care GWC Supplement.* 2018; 27(9): S32-S36 <sup>(22)</sup>.**

El objetivo de esta serie de casos es estudiar la efectividad de la plata nanocoloidal y el quitosano para el tratamiento de UPDs. Cinco pacientes formaron parte de este estudio en el que se realizó desbridamiento y limpieza de las úlceras con agua destilada. A continuación, se aplicó un spray antiséptico de plata nanocoloidal en la superficie de la úlcera y, por último, un gel de quitosano fue utilizado para cubrir el área de la úlcera y la zona adyacente.

Todas las UPDs presentaron una tasa de curación que incrementó significativamente durante el tratamiento, consiguiendo que la superficie de las UPDs pasase de 12.5-29.5 cm<sup>2</sup> a 0 cm<sup>2</sup> en 4 casos y 6.5 cm<sup>2</sup> en el último caso.

Se concluyó que la plata nanocoloidal y el quitosano para el tratamiento de UPDs aumentan las tasas de curación.

**Dong CY, Liu WJ, Chi RX, Du H. Effect of oil gauze silver dressings on diabetic foot ulcers in the elderly. Pak J Med Sci. 2017; 33(5):1091-1094** <sup>(23)</sup>.

En este estudio de cohortes se comparó la eficacia clínica y la seguridad del uso de apósitos de plata con aceite y apósitos de iones de plata. Se incluyeron 22 pacientes diagnosticados con DM tipo 2 que tuvieran una UPD en la zona plantar y se llevaron a cabo medidas para reducir las zonas de excesiva presión plantar. Todas las úlceras se lavaron con suero y fueron desbridadas previamente a la colocación de los apósitos, que se cambiaron 2 veces a la semana.

En los resultados se observó que las UPDs tratadas con los apósitos de plata con aceite curaron en  $15.8 \pm 2.5$  días, mientras que las UPDs tratadas con apósitos de iones de plata curaron en  $23.8 \pm 2.7$  días, siendo esta diferencia significativa.

Se concluyó que los apósitos de plata con aceite son una mejor opción para el tratamiento de UPDs que los apósitos de iones de plata, especialmente en cuanto a la velocidad de curación de la úlcera.

**Günel Ö, Tuncel U, Turan A, Barut S, Kostakoglu N. The Use of Vacuum-Assisted Closure and GranuFoam Silver Dressing in the Management of Diabetic Foot Ulcer. Surg Infect. 2015; 16(5):558-565** <sup>(24)</sup>.

El objetivo de este estudio de cohortes es evaluar la eficacia de un apósito de plata GranuFoam comparándolo con un apósito GranuFoam convencional, ambos con aplicación de vacío.

Un total de 21 pacientes con IPD fueron incluidos en este estudio, siendo todos inicialmente tratados con el desbridamiento del tejido necrótico y terapia antibiótica acorde a los microorganismos causales específicos de cada UPD, tras lo cual se aplicaría el apósito correspondiente y una presión negativa de 125 mmHg. Esta secuencia de tratamiento se repetiría cada 48 horas.

En los resultados del estudio se observó que los pacientes tratados con apósitos de plata GranuFoam mostraron una reducción de la tasa de recurrencia de IPD significativa en comparación al grupo tratado con apósitos GranuFoam convencionales. En el grupo tratado con plata hubo 9 casos sin infección al final del tratamiento, mientras que en el grupo tratado con apósitos convencionales hubo 3 casos. No se mostraron diferencias significativas en cuanto a la reducción de la superficie del área de la UPD o a la duración del tratamiento.

Se concluyó que los apósitos de plata GranuFoam son superiores a los apósitos convencionales GranuFoam en la reducción de la tasa de infección en UPDs.

**Viswanathan V, Kesavan R, Kavitha KV, Kumpatla S. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers. Indian J Med Res. 2011; 134(2):168-173 <sup>(25)</sup>.**

Este ECA se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el uso de una formulación polihierbal en comparación con sulfadiazina de plata en crema para el tratamiento de UPDs.

Un total de 40 pacientes con DM tipo 2 y UPDs de grados 2-3 según la clasificación de Wagner fueron incluidos en el estudio, donde se les hizo un seguimiento de 5 meses en el que se observó que en la reducción del tamaño de la úlcera y en el tiempo empleado para la curación total no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Se concluyó que tanto la formulación polihierbal como la sulfadiazina de plata en crema son opciones igualmente efectivas en el tratamiento de UPDs.

**Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Alfonso FJ, Sevillano-Fernández D, Molines-Barroso RJ, García-Álvarez Y, García-Morales E. Clinical and Antimicrobial Efficacy of a Silver Foam Dressing With Silicone Adhesive in Diabetic Foot Ulcers With Mild Infection. Int J Low Extrem Wounds. 2019;18 (3):269-278 <sup>(26)</sup>.**

Este estudio de cohortes se realizó con la intención de evaluar la eficacia clínica y microbiológica de un apósito de espuma de plata con silicona adhesiva como tratamiento para UPD con leve infección. Se llevó a cabo el estudio contando con 21 pacientes diagnosticados de DM tipo 1 o tipo 2, que presentasen una úlcera con un tamaño entre 1 y 30 cm<sup>2</sup> y, por lo menos, dos signos de infección.

A todos los pacientes se les realizó una descarga y desbridamiento de la úlcera, así como una limpieza previa a la colocación del apósito con suero salino. El apósito se aplicó dos veces a la semana durante 6 semanas.

Como resultado, se observó en la última semana de tratamiento una reducción media del área de la úlcera del 70.6% y un total de 15 pacientes (78.9% de la población de estudio) alcanzaron al menos una reducción del área de la úlcera del 50%. En cuanto a la carga bacteriana, se obtuvo una mejora en la reducción del número de especies, siendo destacable la reducción de patógenos como el *S.aureus* en la semana 6 de tratamiento.

Se concluyó que el uso de apósitos de espuma de plata con silicona adhesiva redujo la carga de patógenos bacterianos y mejoró la clínica de la úlcera de manera remarcable.

#### **4.2 Análisis de los resultados.**

En 11 de los 12 artículos originales seleccionados se demuestra que los compuestos de plata son una opción eficaz para el tratamiento de UPDs, ya que todos los resultados obtenidos son favorables <sup>(15,16,17,20,22,24,25,27)</sup> o sin diferencias significativas con las otras

opciones de tratamiento <sup>(16,17,18,21,25,26)</sup>. Debemos destacar que el único artículo original que obtuvo resultados en los que el tratamiento con compuestos de plata es significativamente menos eficaz que el tratamiento al que se comparaba es el ECA con el menor tamaño muestral que se ha incluido para la realización de esta RS, con únicamente 5 pacientes y un alto riesgo de sesgos <sup>(19)</sup>.

En cuanto a la reducción del área de la úlcera, se ha observado que el uso de compuestos de plata ha resultado significativamente más eficaz que otros tratamientos convencionalmente utilizados para el tratamiento de UPDs <sup>(15,17,20)</sup>. Cuando este parámetro ha sido estudiado en comparación a nuevas opciones terapéuticas, como el uso de *Ageratina pichinchensis* <sup>(21)</sup>, apósitos de GranuFoam con terapia de vacío <sup>(25)</sup> y una formulación polihierbal <sup>(26)</sup>, las diferencias no han sido significativas. Por último, los artículos que han estudiado el tratamiento con compuestos de plata sin realizar una comparación con otro tratamiento han obtenido resultados favorables, consiguiendo la reducción total del área de la úlcera <sup>(22,24)</sup> o una reducción media del 70.6% <sup>(27)</sup>.

Al analizar el tiempo de curación de las UPDs observamos que los artículos que han incluido esta variable no han encontrado diferencias significativas entre el tratamiento con compuestos de plata y el tratamiento con *Ageratina pichinchensis* <sup>(21)</sup>, apósitos de GranuFoam con terapia de vacío <sup>(25)</sup> o una formulación polihierbal <sup>(26)</sup>. Sin embargo, el uso de apósitos de plata con aceite sí demostró reducir el tiempo de curación en comparación con apósitos de iones de plata <sup>(24)</sup>.

Solamente dos ECAs incluidos en esta RS obtuvieron resultados significativos en cuanto a la cura completa de las UPDs. El tratamiento con plata nanocrystalina fue significativamente más eficaz en alcanzar la cura completa de la úlcera que el tratamiento con miel Manuka o con apósitos convencionales <sup>(17)</sup>, en contraste, el nuevo sistema de tratamiento confeccionado con diodos emisores de luz y una ortesis de látex natural alcanzó la cura completa en significativamente más casos que el tratamiento con apósitos de espuma de plata <sup>(19)</sup>. Cabe destacar que, en la serie de casos incluida en esta RS, 4 de los 5 casos alcanzaron la cura completa siendo tratados con plata nanocoloidal y quitosano <sup>(22)</sup>.

Otros parámetros de estudio que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, mostrando así a los compuestos de plata como un tratamiento más eficaz en comparación con otras propuestas terapéuticas fueron: reducción de la supuración <sup>(15)</sup>, aparición precoz del tejido de granulación <sup>(15,16)</sup>, reducción del desprendimiento de tejido epitelial <sup>(16)</sup>, reducción del número de microorganismos y de la carga bacteriana <sup>(27)</sup> y reducción de los casos de infección <sup>(20)</sup>.

## 5. DISCUSIÓN

El proceso de análisis de los 12 artículos originales incluidos en esta RS sugiere que los compuestos de plata son una opción eficaz para el tratamiento de UPDs, especialmente en cuanto a la reducción del área de la úlcera. Sin embargo, la evidencia para responder de manera definitiva a la pregunta planteada en esta RS es limitada.

La búsqueda bibliográfica nos ha confirmado que la eficacia de los compuestos de plata en el tratamiento de UPDs no es un tema sobre el que se hayan realizado un gran número de investigaciones, ya que la mayoría de los artículos que nos proporcionaron las bases de datos no cumplían los criterios de inclusión de que el paciente estuviera diagnosticado de DM o de que alguno de los tratamientos que se estudiase contuviese compuestos de plata. Esta situación resulta llamativa ya que, como se indica en el estudio realizado por *Lázaro-Martínez JL et al* <sup>(26)</sup>, los tratamientos con compuestos de plata son cada vez más utilizados para el tratamiento de UPDs, aunque la evidencia científica que soporta esta práctica clínica es limitada.

Sería necesaria la realización de más ECAs con un tamaño muestral amplio y un diseño de estudio eficaz que contase con unas variables claras y escasas limitaciones, de forma que se garantizase un muy bajo riesgo de sesgos. Esta situación es debida a la falta de investigación realizada en este ámbito tan concreto y en los pequeños tamaños muestrales obtenidos en las investigaciones realizadas hasta el momento. En los artículos seleccionados para la realización de esta RS el rango del tamaño muestral varía entre los 5 y los 102 pacientes.

Esta falta de evidencia también se ha destacado en la RS realizada por *Bergin y Wraight* <sup>(27)</sup> en la que se pretendía analizar la efectividad de los apósitos de plata para el tratamiento de UPDs, aunque finalmente no se pudo realizar ya que no se encontraron artículos originales que cumpliesen los criterios de inclusión. Por otro lado, en la RS realizada por *Dumville et al.* <sup>(28)</sup> sobre antimicrobianos tópicos para el tratamiento de UPDs, se destacó la limitación de la evidencia publicada y la heterogeneidad de las variables de los estudios, imposibilitando la agrupación de los resultados.

La heterogeneidad de los artículos originales que estudian el tratamiento de UPDs también ha afectado a la realización de nuestra RS. Entre los 12 artículos que hemos seleccionado se han encontrado una gran variedad de principios activos y formas farmacéuticas, así como variabilidades en el grado de las úlceras y en el tipo de DM de la que habían sido diagnosticados los pacientes. Esta falta de homogeneidad nos impide realizar comparaciones exactas entre los diferentes artículos originales que hemos analizado.

En cuanto a los resultados obtenidos en esta RS, los tratamientos con compuestos de plata se mostraron más eficaces que los tratamientos convencionales en la reducción del área de la úlcera, sin embargo, una RS realizada por *Game et al.* <sup>(11)</sup> sobre la efectividad de varias opciones terapéuticas ante UPDs encontró evidencia limitada del beneficio de cualquier agente terapéutico. Esta diferencia entre las RS es debida a que *Game et al.* <sup>(11)</sup> consideran que la escasa calidad de las investigaciones realizadas hasta el momento dificulta extrapolar los resultados de los ECAs a una población clínica general. En concreto, destacan la falta de ECAs realizados con metodología a simple y doble ciego.

En nuestra RS se observó que los compuestos de plata reducían el número de microorganismos y la carga bacteriana, produciendo una reducción de los casos de infección. En contraste, *Vermeulen et al.* <sup>(29)</sup> realizan una RS sobre apósitos o agentes tópicos de plata para tratar infecciones en las úlceras y no encuentran suficiente evidencia científica para llegar a una conclusión significativa.

Por último, destacamos que las directrices sobre el tratamiento de las IPDs, tanto de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, como del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético (*Lipsky et al.*) <sup>(30)</sup> han reconocido la escasez de datos sobre este tema y han recomendado tener en cuenta el limitado papel de los agentes microbianos tópicos para su utilización en la práctica clínica.

Esta falta de evidencia científica afecta tanto a los pacientes como al personal sanitario, ya que el desconocimiento actual sobre cuáles son las alternativas terapéuticas más eficaces es un importante problema para la sanidad pública, que desconoce si está proporcionando a sus pacientes el mejor cuidado posible para un problema de salud con consecuencias tan graves como lo es una UPD.

## 6. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta RS podemos concluir que:

- 1) El tratamiento con compuestos de plata en UPDs es eficaz, con una eficacia igual o mayor a otros tratamientos utilizados convencionalmente.
- 2) La reducción del área de la úlcera es efectiva con el tratamiento con compuestos de plata, mientras que el tiempo de tratamiento y la curación total de las UPDs son variables para las que no se han observado resultados claramente significativos.
- 3) Es necesario seguir investigando en el tratamiento con compuestos de plata en UPDs con el objetivo de alcanzar una respuesta respaldada con mayor evidencia científica.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 15 de mayo de 2020 [acceso 17 de mayo de 2020]. Datos y cifras. Disponible en: <https://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Federación Española de Diabetes. Diabetes. [acceso 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://fedesp.es/diabetes/>
3. Organización Mundial de la Salud – Perfiles de los países para la diabetes; 2016 [acceso 25 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/diabetes/country-profiles/esp\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/diabetes/country-profiles/esp_es.pdf?ua=1)
4. Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Perez-Favila A, Cid-Baez MA. Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. *Antibiotics (Basel)*. 2019; 8(4):193.
5. Houreld NN. Shedding light on a new treatment for diabetic wound healing: a review on phototherapy. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014:398412.
6. Krishnan N, Velramar B, Pandiyan R, Velu RK. Anti-pseudomonal and anti-endotoxic effects of surfactin-stabilized biogenic silver nanocubes ameliorated wound repair in streptozotocin-induced diabetic mice. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018; 46(3):488-499.
7. González-de la Torre H, Mosquera-Fernández A, Quintana-Lorenzo ML, Perdomo-Pérez E, Quintana Montesdeoca MP. Clasificaciones de lesiones en pie diabético. Un problema no resuelto. *Gerokomos*. 2012; 23(2):75-87.
8. Blanchette V, Belosinschi D, Lai TT, Cloutier L, Barnabé S. New Antibacterial Paper Made of Silver Phosphate Cellulose Fibers: A Preliminary Study on the Elimination of *Staphylococcus aureus* Involved in Diabetic Foot Ulceration. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:1304016.
9. Hilton JR, Williams DT, Beuker B, Miller DR, Harding KG. Wound Dressings in Diabetic Foot Disease. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(2): S100-S103.
10. Aris FAF, Fauzi FNAM, Tong WY, Abdullah SSS. Interaction of silver sulfadiazine with bacterial cellulose via ex-situ modification method as an alternative diabetic wound healing. *Biocatal Agric Biotechnol*. 2019; 21:101332.
11. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *DIABETES-METAB RES*. 2016; 32(1 Suppl):154-68.

12. Romero-Cerecero O, Zamilpa A, Jiménez-Ferrer JE, Tortoriello J. Exploratory study on the effectiveness of standardized extract from *Ageratina pichinchensis* in patients with chronic venous leg ulcers. *Planta Med.* 2012; 78:304-310.
13. Jayakumar R, Prabakaran M, Sudheesh Kumar PT et al. Novel chitin and chitosan materials in wound dressing. *BioMed Eng Trends in Mat Sci.* 2011; 4-24.
14. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día.* 2003; 2(2):39-42.
15. Gupta V, Kakkar G, Gill AS, Gill CS, Gupta M. Comparative Study of Nanocrystalline Silver Ion Dressings with Normal Saline Dressings in Diabetic Foot Ulcers. *J clin diagn.* 2018; 12(6):PC01-PC04.
16. Rahaman A, Manjunath A, Battacharya AM. Nanosilver versus Povidone iodine dressing- Efficacy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *J Evolution Med Dent Sci.* 2017; 6(22):1799-1803.
17. Tsang KK, Kwong EW, To TS, Chung JW, Wong TK. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017; 2017:5294890.
18. Motley TA, Caporusso JM, Lange DL, Eichelkraut RA, Cargill DI, Dickerson JE Jr. Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. *Adv Wound Care.* 2018; 7(10):339-348.
19. Nunes GAMA, Reis MC, Rosa MFF, Peixoto LRT, Rocha AF, Rosa SSRF. A system for treatment of diabetic foot ulcers using led irradiation and natural latex. *Res Biomed Eng.* 2016; 32(1):3-13.
20. Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, Bischoff-Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound Rep Reg.* 2013; 21:216-225.
21. Romero-Cerecero O, Zamilpa A, Tortoriello J. Effectiveness and Tolerability of a Standardized Extract from *Ageratina pichinchensis* in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Planta Med.* 2015; 81:272-278.
22. Harikrishna KRN. Nano-colloidal silver and chitosan bioactive wound dressings in managing diabetic foot ulcers: case series. *J Wound Care GWC Supplement.* 2018; 27(9):S32-S36.
23. Dong CY, Liu WJ, Chi RX, Du H. Effect of oil gauze silver dressings on diabetic foot ulcers in the elderly. *Pak J Med Sci.* 2017; 33(5):1091-1094.

24. Günal Ö, Tuncel U, Turan A, Barut S, Kostakoglu N. The Use of Vacuum-Assisted Closure and GranuFoam Silver Dressing in the Management of Diabetic Foot Ulcer. *Surg Infect.* 2015; 16(5):558-565.
25. Viswanathan V, Kesavan R, Kavitha KV, Kumpatla S. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers. *Indian J Med Res.* 2011; 134(2):168-173.
26. Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Alfonso FJ, Sevillano-Fernández D, Molines-Barroso RJ, García-Álvarez Y, García-Morales E. Clinical and Antimicrobial Efficacy of a Silver Foam Dressing With Silicone Adhesive in Diabetic Foot Ulcers With Mild Infection. *Int J Low Extrem Wounds.* 2019; 18(3):269-278.
27. Bergin SM, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006; 1.
28. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6(6):CD011038.
29. Vermeulen H, Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2007; 1.
30. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *DIABETES-METAB RES.* 2016; 32(1 Suppl):45-74.