

Resultados del Heberprot-P® en pacientes con úlceras de pie diabético

Results of Heberprot-p® in patients with diabetic foot ulcers

Dr. Raidel González Rodríguez ^I; Dr. Juan Cardentey García ^I; Dra. María de la Caridad Casanova Moreno ^{II}

I Policlínico Raúl Sánchez. Pinar del Río, Cuba.

II Dirección Provincial de Salud, Departamento Provincial de Atención Primaria de Salud. Pinar del Río, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: el síndrome del pie diabético representa una de las complicaciones crónicas de mayor morbilidad y discapacidad en los pacientes diabéticos en la actualidad. Las altas tasas de amputaciones causan un importante grado de invalidez con un elevado costo económico y social. Se ha evidenciado que la administración del Heberprot-P® estimula la formación de tejido de granulación en el lecho de las úlceras y el cierre por segunda intención.

Objetivo: describir resultados del Heberprot-P® en pacientes con úlceras de pie diabético en el Policlínico Raúl Sánchez, de la provincia Pinar del Río.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo prospectivo de 23 pacientes con diagnóstico de úlcera de pie diabético, de enero de 2014 a febrero de 2015 en el Policlínico Raúl Sánchez de la provincia Pinar del Río, a los que se les aplicó factor de crecimiento epidérmico por vía intralesional. Se estudiaron los pacientes teniendo en cuenta la edad, el sexo, los antecedentes patológicos- personales, el grado de afectación según la clasificación de Wagner, la dosis y el número de aplicaciones, la evaluación de la respuesta y los efectos adversos.

Resultados: en la serie estudiada predominaron los pacientes comprendidos entre los 50 y 59 años de edad (47,8 %), el sexo femenino (60,9 %) y la diabetes tipo 2; el mayor número de aplicaciones fue en la úlcera plantar grado II; se logró una granulación completa en el 78,2 % de los casos y parcial en el 17,3 %; no hubo necesidad de amputaciones ni fallecimiento de pacientes.

Conclusiones: con la aplicación del Heberprot-P® se ha logrado una evolución favorable en la mayoría de los casos y se logró mantener la integridad del miembro y su funcionalidad en la mayoría de los pacientes.

DeCS: PIE DIABÉTICO/complicaciones; RESULTADO DEL TRATAMIENTO; FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO; EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS; EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA.

ABSTRACT

Background: diabetic foot syndrome is one of the chronic complications that cause more morbidity and disability in diabetic patients nowadays. High amputation rates cause a significant degree of disability along with a high social and economic cost. It has been showed that the use of Heberprot-p® stimulates granulation tissue formation in the ulcer bed and the closing by second intention.

Objective: to describe the results of Heberprot-P® in patients with diabetic foot ulcers in Raúl Sánchez Polyclinic, Pinar de Río.

Methods: a descriptive, prospective study of 23 patients with the diagnosis of diabetic foot ulcer was conducted from January 2014 to February 2015 in Raúl Sánchez Polyclinic, Pinar del Río. The patients were applied epidermal growth factor intralesionally. The patients were studied taking into account age, sex, personal-pathological history, severity degree according to Wagner's classification, the dose and the number of applications, the evaluation of the response and the side effects.

Results: patients aged between 50 and 59 (47, 8 %) predominated in the studied series, as well as female sex (60, 9 %) and diabetes mellitus type II. The greater number of applications was in plantar ulcers degree II. A whole granulation was achieved in the 78, 2 % of the cases and a partial granulation in the 17, 3 %. There was not need of amputations and none of the patients died.

Conclusions: with the use of Heberprot-P®, a favorable evolution has been achieved in most of the cases and the integrity of the limb has been kept as well as its function in most of the patients.

DeSC: DIABETIC FOOT/complications; TREATMENT OUTCOME; EPIDERMAL GROWTH FACTOR; DRUG EVALUATION; EPIDEMIOLOGY, DESCRIPTIVE.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico de etiología múltiple, caracterizado por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas,¹ constituye, además, un factor de riesgo importante para la aparición de otras enfermedades de origen vascular. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en referencia a la prevalencia de la DM en el inicio del siglo XXI la situaban en el 2,1 % de la población mundial, unos 125 millones de personas, de las que el 4 % pertenecían a la DM tipo 1 y el 96 % a la tipo 2.²

En Cuba la tasa de prevalencia de DM es de 55,7 por 1 000 habitantes, con diferencias entre ambos sexos: 45,1 por 1 000 habitantes en el sexo masculino y 66,3 por 1 000 habitantes en el sexo femenino. La mortalidad por DM se encuentra entre las primeras diez causas de muerte, con una tasa de 19,8 por 100 000 habitantes.^{3,4}

La calidad de vida del paciente diabético se ve limitada por dos aspectos básicos. Uno de los problemas más temidos es la aparición de úlceras de pie diabético (UPD) como secuela de dos de las complicaciones crónicas más habituales de esta enfermedad, la neuropatía periférica y la insuficiencia vascular; y el segundo se debe a la aparición de alteraciones ortopodológicas que dificultan la postura y la marcha, así como la predisposición a padecer de otras complicaciones dermatopodológicas.⁵

La DM es el principal factor de riesgo no traumático para la amputación de miembros inferiores. La ulceración del pie es una complicación significativa de la diabetes, con una incidencia anual ligeramente superior al 2 % en todos los pacientes con esta enfermedad, y se eleva aproximadamente un 7 % en los que presentan neuropatía periférica.^{6,7}

Se estima que un 15 % de los pacientes con diabetes desarrollarán UPD en algún momento de su

vida; alrededor de un 20 % de los pacientes diabéticos con úlceras progresarán a amputación. En Cuba se realizan cerca de 1 000 amputaciones de miembros inferiores cada año.⁵

Se han identificado múltiples factores implicados en la patogenia del pie diabético, entre los que sobresalen la neuropatía periférica, la enfermedad vascular periférica y las infecciones. Se han implicado otros factores de riesgo como los traumas menores, las deformidades estructurales, la limitada movilidad articular, la presencia de callosidad, la duración prolongada de la diabetes, la hiperglucemia no controlada y los antecedentes de UPD o la amputación.^{3,8}

El pie de los pacientes diabéticos tiene riesgo potencial de consecuencias patológicas que incluye infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos asociado con anormalidades neurológicas, varios grados de enfermedad vascular periférica y complicaciones metabólicas de la diabetes.⁹ En general y con independencia del grado de la lesión, la conducta terapéutica en un paciente con pie diabético se basa en el control metabólico, el control de los factores de riesgo modificables (hábito de fumar, hipertensión arterial y dislipidemia, entre otros), el desbridamiento, el empleo de apósitos, el tratamiento antimicrobiano de las infecciones, la eliminación de la presión del área lesionada, el uso de injertos de piel, los factores de crecimiento y el empleo de métodos de revascularización en caso de existir indicación.⁸

El factor de crecimiento epidérmico (FCE) estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales de vasos, lo que contribuye a sus propiedades cicatrizantes. Este producto, el Heberprot-P[®], producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba, se obtiene por la tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante.¹⁰

En estudios clínicos previos en pacientes con UPD se ha evidenciado que la administración intralesional de Heberprot-P® (EGF) estimula la cicatrización y se ha obtenido, como resultado, la formación de un tejido de granulación útil en el lecho de las úlceras que permite el cierre por segunda intención o mediante injerto de piel. Este efecto se ha asociado a una reducción del riesgo de amputación.^{11, 12}

Debido a los anteriores argumentos se decidió realizar esta investigación para describir los resultados del Heberprot-P® en pacientes con UPD en el Policlínico Raúl Sánchez del Municipio Pinar del Río, provincia Pinar del Río.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en 23 pacientes con diagnóstico de UPD de enero de 2014 a febrero de 2015 en el Policlínico Raúl Sánchez, del municipio Pinar del Río, provincia Pinar del Río, a los que se les aplicó el factor de crecimiento epidérmico por vía intralesional. Se estudiaron los pacientes según la edad, el sexo, los antecedentes patológicos personales, el grado de afectación según la clasificación de Wagner y la evaluación de la respuesta a dicho tratamiento.

Se consideraron como criterios de inclusión:

- Edad igual o mayor a 18 años.
- Consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Enfermedades crónicas descompensadas.
- Procesos oncoproliferativos.

Los pacientes recibieron tratamiento con EGF recombinante, en dosis de 75 mg diluidos en 5 cc de solución salina fisiológica por vía perilesional, tres veces por semana hasta un máximo de 25 dosis. Se incluyeron indicaciones médicas como el con-

trol metabólico, la antibióticoterapia y los procedimientos menores (limpiezas quirúrgicas) previos a la aplicación del medicamento; se evalúa la formación de tejido de granulación.

Técnicas de procesamiento y análisis

Se organizó la información en una base de datos, para ello se utilizaron los programas Microsoft Excel y SPSS, versión 15.0 para Windows. Para el procesamiento de la información se utilizó, además, el programa EPIDAT (Programa para el análisis epidemiológico de los datos tabulados) versión 3.0.

Para el análisis de las variables se utilizaron los métodos empíricos (observacional y de medición) y estadístico (descriptivo). Se utilizaron, para el resumen de los datos las frecuencias absolutas y porcentajes.

RESULTADOS

En este estudio, de los 23 pacientes diagnosticados con UPD, el 95 % padecían diabetes tipo 2, el grupo etario que predominó fue el de 50 a 59 años (47,8 %) y el sexo femenino (60,9 %) fue el de mayor frecuencia en dicho estudio (tabla 1).

Dentro de los antecedentes patológicos personales, la hipertensión arterial (73,9 %) y la cardiopatía isquémica (34,7 %) fueron las enfermedades más representativas en pacientes con UPD (tabla 2).

Según la clasificación de Wagner para las UPD, (60 %) eran grado II y (40 %) eran grado I, en el 70 % de los casos, se emplearon menos de 12 aplicaciones de Heberprot-P®.

Los resultados revelaron que el 78,2 % de los pacientes obtuvieron granulación completa y que el 17,3 % tuvo una cicatrización parcial; no hu-

boamputaciones, infecciones secundarias, complicaciones ni fallecimiento de pacientes por dicha causa (tabla 3).

Tabla 1. Relación entre la edad y el sexo según pacientes con UPD

Grupo de Edades	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
40-49	1	7,14	1	11,1	2	8,7
50-59	7	50,0	4	44,4	11	47,8
60-69	4	28,5	3	33,3	7	30,4
70 y más	2	14,2	1	11,1	3	13,1
Total	14	60,9	9	39,1	23	100

Tabla 2. Antecedentes patológicos personales de pacientes con UPD

Antecedentes patológicos personales	No.	%
Hipertensión arterial	17	73,9
Cardiopatía isquémica	8	34,7
Hiperlipidemia	5	21,7
Deformidades en los pies	2	8,6
Historia de úlcera en los pies	2	8,6
Historia de amputación	0	0

Tabla 3. Respuesta al tratamiento de pacientes con UPD

Respuesta al tratamiento	No.	%
Cicatrización total	18	78,2
Cicatrización parcial	4	17,3
No granulación	1	4,3
Amputaciones	0	0

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados coinciden con lo referido en la literatura consultada. Un estudio realizado plantea que la prevalencia, tanto de la DM tipo 1 como de la DM tipo 2, aumentan en todo el mundo y estiman que la tipo 2 incrementa con más rapidez en el futuro a causa de la obesidad creciente y la reducción de la actividad física.¹³

Se plantea que la DM se incrementa con la edad. En el siglo XXI se estimaba que la prevalencia era de 0,19 % en personas menores de 20 años y de 8,6 % en las mayores de esa edad; en los individuos de más de 65 años la prevalencia de DM fue de 20,1 %. La OMS ha lanzado un llamado de alerta porque la DM tipo 2 presenta un alarmante ritmo de crecimiento a nivel mundial en los últimos 10 a 20 años.¹⁴

La Asociación Norteamericana de Diabetes indica que la prevalencia de la enfermedad varía en función de la edad, el grupo étnico y las condiciones sociales. Se plantea que el 43 % de la población norteamericana de edad superior a los 65 años presenta cifras patológicas de glucemia.⁵

Los resultados obtenidos en la investigación difieren de los informados por varios autores que plantean que el mayor por ciento de los pacientes y la edad promedio es de 60 años y más.¹⁵

En el presente estudio el predominio del sexo femenino sobre el masculino no coincide con datos recogidos en la literatura, en la que se aprecia en los hombres la mayor incidencia de las UPD.⁸ Si bien la DM, como enfermedad nosológica, es más frecuente en el género femenino, las UPD tienen mayor incidencia en el masculino. Numerosas explicaciones son plausibles para esto: el tipo de calzado y las actividades físicas más comúnmente realizadas por los hombres se invocan en la causalidad.

La DM constituye un factor de riesgo elevado para la aparición de otras enfermedades como la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica¹⁶ que,

en orden de frecuencia, son precisamente los antecedentes que se recogen con más frecuencia en la literatura revisada.⁷

Los estudios consultados refieren que la clasificación clínica más ampliamente aceptada es la de Wagner, citado por Marinello Roura J, et al,¹⁴ que valora la presencia de tres parámetros: la profundidad de la úlcera, el grado de infección y el grado de gangrena y establece seis categorías o grados donde cada subsiguiente grado de lesión indica una progresión en severidad.

Rivero F.¹⁵ notó, en su investigación en el estado de Zulia, Venezuela, la alta incidencia de lesiones complejas, quizás por subvalorar esta enfermedad y no acudir a tiempo a la consulta y esperar, en muchas ocasiones, con tratamientos insuficientes, todo sobre la base de las severas alteraciones en los mecanismos de defensa celular y humoral.

La cantidad de dosis administradas en esta serie coincide con las de otros autores. Rivero F.,¹⁵ en las experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado de Zulia, obtuvo como resultado un uso promedio de 14 dosis en los pacientes tratados.

Varios estudios hacen referencia a los buenos resultados y la disminución significativa de las amputaciones después de la aplicación de modelos integrales de atención del pie diabético, lo que demuestra la eficacia del trabajo realizado en el orden preventivo y asistencial en el tratamiento de esta enfermedad durante más de dos décadas, lo que ha tenido un significativo avance con la aplicación del Heberprot-P®.¹⁷

Es importante señalar que el pie de los pacientes diabéticos tiene riesgo potencial de consecuencias patológicas que incluye infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos asociado con anormalidades neurológicas o ambas, varios grados de enfermedad vascular periférica y complicaciones metabólicas de la diabetes.¹⁸ En general y con in-

dependencia del grado de la lesión, la conducta terapéutica en un paciente con pie diabético se basa en el control metabólico, el control de los factores de riesgo modificables: hábito de fumar, hipertensión arterial y dislipidemia, entre otros, el desbridamiento, el empleo de apósitos, el tratamiento antimicrobiano de las infecciones, la eliminación de la presión del área lesionada, el uso de injertos de piel, los factores de crecimiento y el empleo de métodos de revascularización en caso de existir indicación.¹⁹

En este estudio no hubo incidencias de amputaciones, ni pacientes fallecidos por dichas causas. Conesa González,³ en un estudio realizado en los hospitales de Ciudad de La Habana, informó que el 29 % de los pacientes egresados con diagnóstico de pie diabético sufrieron una amputación mayor de alguno de sus miembros inferiores con una mortalidad de 10,2 %. Varios estudios hacen referencia a los buenos resultados y la disminución significativa de las amputaciones después de la aplicación de modelos integrales de atención del pie diabético, lo que demuestra la eficacia del trabajo realizado en el orden preventivo y asistencial en el tratamiento de esta enfermedad durante más de dos décadas, lo que ha tenido un significativo avance con la aplicación del Heberprot-P®.²⁰

CONCLUSIONES

Mediante la realización de este trabajo se demuestra que el uso del Heberprot-P® es un tema de necesidad médica para los sistemas nacionales de salud, lo que denota la efectividad de su uso en el tratamiento de las UPD en el área de salud. Se tiene en cuenta el alto grado de la incidencia de las úlceras del pie diabético, pues con la aplicación de este medicamento se logró mantener la integridad del miembro, su funcionalidad, mayor calidad de vida para el paciente, así como la rápida incorporación de este a la actividad social.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Sep 2];35 Suppl 1:[about 7 p.]. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S64.extract
2. Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, Mola EL, Galán-Naranjo K, Ramírez-Navas M, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. Int Wound J. 2009;6(1):67-72.
3. Conesa González AJ, Diaz Diaz O, Conesa del Rio JR, Domínguez Alonso JE. Mortalidad por Diabetes mellitus y sus complicaciones. Ciudad de la Habana, 1990-2002. Rev Cub Endocrinol. 2010;21(1):35-50.
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Mortalidad por Diabetes mellitus. Anuario Estadístico de Salud 2014. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2014.
5. González Fernández RS, Crespo Valdés N, Crespo Mojena N. Características clínicas de la diabetes mellitus en un área de salud. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2000 [citado 12 Mar 2013];16(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol16_2_00/mgi07200.htm
6. Meaney B. Diabetic foot care: prevention is better than cure. J Ren Care. 2012;38 Suppl 1:90-8.
7. Sun JH, Tsai JS. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. Diabetes Res Clin Pract. 2012;95(3):358-63.

8. Bekker-Mendez C, Guzman-Aguilar RM. TUNEL-positive cells in the surgical border of an amputation due to infected diabetic foot. *Mol Med Report*. 2012;5(2):363-72.
9. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther*. 2012;3(1):4.
10. Bakker K, Schaper NC. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:116-8.
11. Balingit PP, Armstrong DG. NorLeu³ -A(1-7) stimulation of diabetic foot ulcer healing: Results of a randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2012 [cited 2013 Mar 12];20(4):[about 8 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-475X.2012.00804.x/full>
12. Bakker KJ. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):225-31.
13. Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ. Prevalence of diabetes, diabetic foot ulcer, and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points#1. *Data Points Publication Series* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [actualizado 17 Feb 2011; citado 12 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63602/>
14. Marinello Roura J, Blanes Mompó I, Escudero Rodríguez JR, Ibáñez Esquembre V, Rodríguez Olay J. Tratado de Pie Diabético. Barcelona: Centro de Documentación del Grupo Esteve; 2002.
15. Rivero Fernández F. Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela. *Biotechnol Apl* [Internet]. Abr-Jun 2010 [citado 12 Mar 2013];27(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1027-28522010000200004&script=sci_arttext
16. Monteiro-Soares M, Boyko J, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Diabetología*. 2011;54:1190-9.
17. Zaulyanov L, Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clin Interv Aging*. 2007;2(1):93-8.
18. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther*. 2012;3(1):4.
19. Bekker-Mendez C, Guzman-Aguilar RM. TUNEL-positive cells in the surgical border of an amputation due to infected diabetic foot. *Mol Med Report*. 2012;5(2):363-72.
20. Fernández Montequín J, Gabriela Mena-Violante H, Fernández Santiesteban LI. Tratamiento y recuperación del pie diabético grado 5 de la clasificación de Wagner tras aplicar el Heberprot-P. *Biotechnol Apl* [Internet]. 2010 [citado 12 Mar 2013];27(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200005&lng=es&nrm=iso

Recibido: 1ro de mayo de 2015

Aprobado: 10 de junio de 2015

Dr. Raidel González Rodríguez. Residente de I Año en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Policlínico Raúl Sánchez. Pinar del Río, Cuba. rgonzalez@princesa.pri.sld.cu