

## Recidiva de úlcera del pie en pacientes diabéticos tratados con Heberprot-P®

Foot ulcer recurrence in diabetic patients who received heberprot-p® treatment

Elaine Castañeira Jorge<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3655-1472>

Ridel Jesús Febles Sanabria<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4446-685X>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Comandante “Faustino Pérez Hernández”. Matanzas, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [elaine.castaneira@infomed.sld.cu](mailto:elaine.castaneira@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El Heberprot-P® es un medicamento novedoso y único en su tipo, prescrito para la terapia de la úlcera del pie diabético.

**Objetivo:** Evaluar la frecuencia y las características de la recidiva de úlcera del pie en pacientes diabéticos tratados con Heberprot-P®.

**Métodos:** Se realizó una investigación descriptiva-retrospectiva. La población estuvo constituida por 16 pacientes con recidiva de úlcera de pie diabético de los 841 tratados con Heberprot-P® en policlínicos y hospitales de la provincia de Matanzas desde enero hasta diciembre de 2018. Las variables revisadas fueron llevadas a una base de datos, y los resultados obtenidos se tabularon y se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Se respetaron las consideraciones éticas requeridas para este estudio.

**Resultados:** El grupo de edades 61-75 años y los diabéticos de tipo 2 fueron los más afectados, y no existieron diferencias entre ambos sexos. El pie diabético neuropático con una severidad Wagner 2 se manifestó con mayor frecuencia. Asimismo, a partir de la primera lesión y la recidiva se observó un gran número de pacientes con la enfermedad entre las 13 y 16 semanas, y al 56,2 % de estos se les administró, durante la primera lesión, de 6 a 12 dosis de Heberprot-P®. El cierre total de la lesión en el

desenlace fue lo más encontrado en la población de estudio, y el 1,9 % de los pacientes tratados presentó una recidiva de esta.

**Conclusiones:** Quedaron expuestas la frecuencia y las características de la recidiva de la úlcera del pie en los pacientes diabéticos tratados con Heberprot-P®.

**Palabras clave:** diabetes mellitus; úlcera del pie diabético; recidiva.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Heberprot-P® is a novel medicine, unique among its kind, prescribed for diabetic foot ulcer therapy.

**Objective:** To evaluate frequency and characteristics of foot ulcer recurrence among diabetic patients treated with Heberprot-P®.

**Methods:** A descriptive-retrospective research was carried out. The study population consisted of 16 patients with diabetic foot ulcer recurrence from among the 841 treated with Heberprot-P® in polyclinics and hospitals in Matanzas Province from January to December 2018. The variables reviewed were taken to a database, and the results obtained were represented in charts and expressed in absolute and relative frequencies. The ethical considerations required for this study were respected.

**Results:** The age group 61-75 years and type 2 diabetic patients were the most affected. There were no differences between both sexes. Neuropathic diabetic foot with Wagner 2 severity appeared more frequently. Likewise, after the first injury and recurrence, a large number of patients with the disease were observed at 13-16 weeks, 56.2% of whom, were administered, during the first injury, 6-12 doses of Heberprot-P®. The total closure of the lesion was the most found outcome in the study population, and 1.9% of the treated patients presented recurrence of this.

**Conclusions:** The frequency and characteristics of foot ulcer recurrence in diabetic patients treated with Heberprot-P® were exposed.

**Keywords:** diabetes mellitus; diabetic foot ulcer; recurrence.

Recibido: 06/04/2020

Aceptado: 17/06/2020

## Introducción

La diabetes es una enfermedad que ya no se asocia con la riqueza, pues se encuentra en aumento en todo el mundo, tal y como se informó en la octava edición del *Diabetes Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (FID)*.<sup>(1)</sup> Los indicadores hablan por sí solos: millones de personas están siendo destruidas por la actual pandemia de diabetes. Desde ya hace algún tiempo, esta y otras enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), que comparten factores de riesgo similares, vienen representando una importante amenaza para la salud y el desarrollo humanos.<sup>(1)</sup>

En Cuba, en 2016, según el anuario estadístico de ese año,<sup>(2)</sup> se reportó una tasa de prevalencia de diabetes mellitus (DM) de 58,3 por 1000 habitantes. En la provincia de Matanzas esta fue de 82,2.

Las complicaciones de la diabetes que afectan las extremidades inferiores resultan comunes, complejas y costosas; la reconocida con mayor frecuencia es la ulceración del pie.<sup>(3)</sup> A partir de los datos de prevalencia de 2015 de la FID, se estima que, anualmente, esta se desarrolla entre 9,1 y 26,1 millones de personas con diabetes en todo el mundo.<sup>(4)</sup> Su incidencia a lo largo de la vida abarcó entre el 15 % y el 25 % de la población con diabetes<sup>(5)</sup> y su recurrencia resultó muy común.<sup>(3,4,5,6,7,8)</sup>

El Heberprot-P<sup>®</sup> constituye el único tratamiento médico para las úlceras crónicas más complicadas y rebeldes, por lo general asociadas con el riesgo de amputación. La inyección local en úlceras diabéticas complejas ha demostrado una favorable relación riesgo-beneficio, al acelerar la curación, reducir la recurrencia y atenuar el riesgo de amputación.<sup>(9)</sup> Si se tiene en consideración el impacto que ha tenido esta terapia en la cicatrización de la úlcera del pie diabético, resulta necesario identificar la frecuencia de aparición de recurrencia en los pacientes tratados, por lo que fue objetivo de este trabajo evaluar la frecuencia y las características de la recidiva de la úlcera del pie en pacientes diabéticos tratados con Heberprot-P<sup>®</sup>.

## Métodos

Se desarrolló un estudio descriptivo-retrospectivo en 16 pacientes (1,9 %) con recidiva de la úlcera de pie diabético de los 841 tratados con Heberprot-P<sup>®</sup> en policlínicos y hospitales de la provincia de Matanzas, durante el período entre enero y diciembre de 2018.

La muestra se obtuvo de la revisión de la base de datos de todos los pacientes tratados con Heberprot-P® en los 6 hospitales y 25 policlínicos de la provincia de Matanzas. Se extrajeron de las historias clínicas de los pacientes seleccionados las siguientes variables: edad; sexo; tipo de DM; tipo de lesión, según clasificación etiopatogénica; grado de la úlcera según clasificación de Meggit-Wagner; tiempo transcurrido entre la primera lesión y la recidiva; número de dosis de Heberprot-P® administradas en la primera lesión; y desenlace de la recidiva.

Las variables recogidas fueron llevadas a una base de datos y se procesaron en una computadora con ambiente Windows XP. Los resultados se mostraron en tablas y gráficos, y se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

El estudio siguió las recomendaciones detalladas en la actualización de la Declaración de Helsinki<sup>(10)</sup> para la investigación biomédica del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas y fue aprobado por el comité de ética institucional.

## Resultados

El mayor número de pacientes estuvo representado por el grupo de edades comprendido entre 61 a 75 años, sin diferencias entre ambos sexos. No hubo pacientes menores de 45 años (Tabla 1).

**Tabla 1** - Distribución demográfica de la población estudiada según grupos de edades y sexo

| Grupos de edades (años) | Sexo      |      |          |      | Total |      |
|-------------------------|-----------|------|----------|------|-------|------|
|                         | Masculino |      | Femenino |      | n     | %    |
|                         | n         | %    | n        | %    |       |      |
| 18-30                   | 0         | 0    | 0        | 0    | 0     | 0    |
| 31-45                   | 0         | 0    | 0        | 0    | 0     | 0    |
| 46-60                   | 1         | 6,3  | 0        | 0    | 1     | 6,3  |
| 61-75                   | 7         | 43,7 | 6        | 37,5 | 13    | 81,2 |
| > 75                    | 0         | 0    | 2        | 12,5 | 2     | 12,5 |
| Total                   | 8         | 50   | 8        | 50   | 16    | 100  |

*Nota:* Los porcentos se calcularon sobre el total de la muestra (n = 16).

*Fuente:* Historia clínica.

Se identificó que el 94 % de la población de estudio eran portadores de DM de tipo 2. Además, se evidenciaron 14 pacientes con pie diabético neuropático y 10 con una severidad Wagner 2 (Tabla 2).

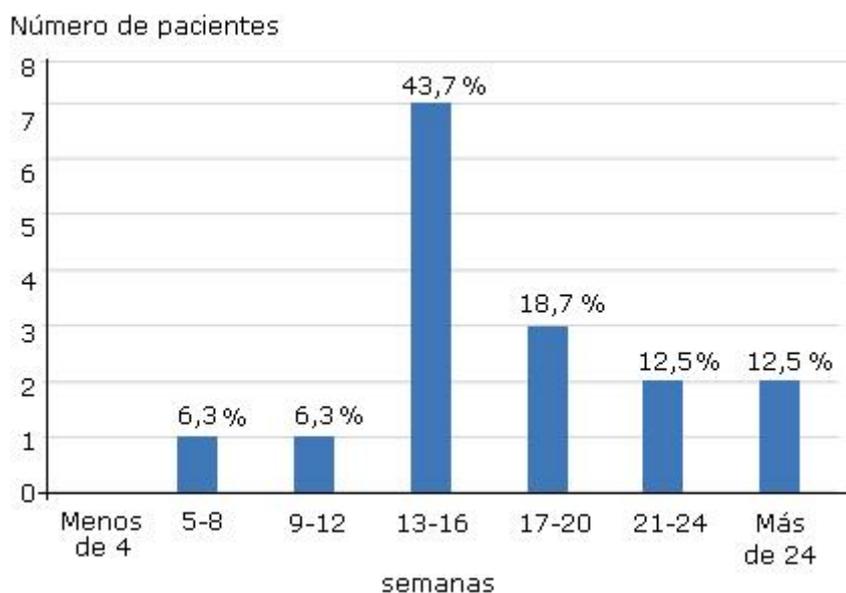
**Tabla 2** - Distribución de la población estudiada a partir del tipo de lesión (según clasificación etiopatogénica) y grado de la úlcera (según Wagner)

| Tipo de lesión | Grado de la úlcera |      |   |    |   |      | Total |      |
|----------------|--------------------|------|---|----|---|------|-------|------|
|                | 2                  |      | 3 |    | 4 |      |       |      |
|                | n                  | %    | n | %  | n | %    | n     | %    |
| Neuropática    | 10                 | 62,5 | 4 | 25 | 0 | 0    | 14    | 87,5 |
| Neuroisquémica | 0                  | 0    | 0 | 0  | 0 | 0    | 0     | 0    |
| Isquémica      | 0                  | 0    | 0 | 0  | 2 | 12,5 | 2     | 12,5 |
| Total          | 10                 | 62,5 | 4 | 25 | 2 | 12,5 | 16    | 100  |

*Nota:* Los porcentos se calcularon sobre el total de la muestra (n = 16).

*Fuente:* Historia clínica.

Al tener en cuenta el tiempo transcurrido entre la primera lesión y la recidiva, se observó que el mayor número de pacientes presentó la recidiva entre las semanas 13 y 16 (43,7 %) (Fig.).



*Fuente:* Historia clínica.

**Fig.** - Distribución de la población estudiada según tiempo transcurrido entre la primera lesión y la recidiva.

Al 56,2 % de los pacientes se les administró, durante la primera lesión, de 6 a 12 dosis de Heberprot-P® (Tabla 3).

**Tabla 3** - Distribución de la población estudiada según número de dosis de Heberprot-P® administradas en la primera lesión

| No. de dosis | n  | %    |
|--------------|----|------|
| Menos de 5   | 5  | 31,2 |
| 6-12         | 9  | 56,2 |
| 13-18        | 1  | 6,3  |
| 19-24        | 1  | 6,3  |
| Total        | 16 | 100  |

*Nota:* Los porcentos se calcularon sobre el total de la muestra (n = 16).

*Fuente:* Historia clínica.

Con respecto al desenlace de la recidiva, el 100 % de los pacientes tuvo un cierre total de la lesión y solo a 2 fue necesario practicarles una cirugía menor (Tabla 4).

**Tabla 4** - Distribución de la población estudiada según desenlace final en la recidiva

| Desenlace                 | n  | %   |
|---------------------------|----|-----|
| Ostectomía                | 1  | 6,3 |
| Amputación transfalángica | 1  | 6,3 |
| Cierre total              | 16 | 100 |

*Nota:* Los porcentos se calcularon sobre el total de la muestra (n = 16).

*Fuente:* Historia clínica.

## Discusión

Los resultados anteriores difieren de los hallazgos de otras investigaciones. De este modo, *Armstrong* y otros<sup>(3)</sup> en un estudio reciente hicieron referencia a las tasas de incidencia de recurrencia ulcerosa después de revisar 16 artículos, donde señalaron que se estimaba que aproximadamente el 40 % de los pacientes tenían recurrencia 1 año después de la curación de la úlcera, casi 60 % en 3 años y 65 % en 5 años.

En Cuba, en 2013, en un estudio poscomercialización se reportó un 5 % de recaída anual con igual terapia utilizada para el tratamiento de la úlcera de pie diabético.<sup>(11)</sup> De

igual manera, *Kahrama* y otros,<sup>(12)</sup> reportaron que solo 3 pacientes de la muestra de estudio presentaron recaída, lo que representaba el 8,8 %.

Por otra parte, *Moncayo* y *Novillo*,<sup>(13)</sup> en una investigación sobre frecuencia de pie diabético y manejo antibiótico, plantearon que el 34,1 % tuvo recidiva de su enfermedad, pero no hicieron referencia al tiempo transcurrido hasta la recidiva.

*Bus* y otros<sup>(8)</sup> señalaron que el 38,8 % de los pacientes con calzado mejorado y el 44,2 % con atención habitual tenían una úlcera recurrente en el caso de los portadores de neuropatía diabética.

Mientras, *Waaijman* y otros,<sup>(14)</sup> en el trabajo de factores de riesgo para la úlcera plantar recurrente en pacientes con neuropatía diabética, plantearon que 71 de los 171 que conformaron la muestra de estudio presentaron recidiva de la lesión.

En un estudio desarrollado sobre el análisis de las reulceraciones en una unidad multidisciplinar de pie diabético, tras la implementación de un programa de cuidado integrado del pie, se identificó que un 41,3 % de los pacientes presentaron reulceración en la misma localización de la úlcera inicial, mayoritariamente en los primeros 2 años del seguimiento,<sup>(15)</sup> mientras que el estudio sobre factores de riesgo de recurrencia del pie diabético señalaba una frecuencia de recurrencia de 26,88 %.<sup>(16)</sup>

Lo más cercano a los resultados obtenidos fue, precisamente, el estudio realizado en Cuba en 2013, seguido por el de *Kahraman* y otros<sup>(12)</sup>, con igual terapia para la cura de úlcera de pie diabético.

Hay que destacar que el tratamiento utilizado en esta investigación fue diferente al del resto de los estudios referenciados, según lo normado para estos en cada uno de sus servicios.

Los resultados de este trabajo con respecto a las variables sociodemográficas edad y sexo, que mostraron que el 81,2 % de los pacientes se encontraba entre los 61-75 años, estuvieron en correspondencia con los hallazgos de *Jiménez* y otros,<sup>(15)</sup> quienes reflejaron que la muestra de estudio tenía una mediana de edad de 69,5 años y el 64,6 % de los pacientes eran varones; también con lo encontrado por *Dueñas*,<sup>(16)</sup> quien señaló al sexo masculino como variable sociodemográfica de riesgo para la recurrencia, con una frecuencia de 76,92 % y una edad media de la población de 63,21 ± 9,89 años. Sin embargo, no pasó lo mismo con el sexo, ya que en este trabajo se observó igual porcentaje (50 %) para hombres y mujeres, mientras que ellos señalaron al sexo masculino como un factor de riesgo para la recidiva.

En este estudio, al evaluar la severidad de la lesión según los grados de Wagner, se observó que el 62,5 % de los pacientes tenían una severidad Wagner 2, quizás debido a las acciones de promoción y prevención que constantemente se desarrollan en la atención primaria de salud en Cuba con la población en general y en especial con la que padece de DM.

Estos resultados no están en correspondencia con los hallados por *Dueñas*,<sup>(16)</sup> quien en su investigación encontró como lo más frecuente el Wagner 4 seguido del 3; ni con *Jiménez y otros*,<sup>(15)</sup> los cuales hallaron que el 71,4 % de los pacientes sujetos a estudio se enmarcaban en la severidad Wagner 1.

Son muchos los factores desencadenantes que conducen a la úlcera en primer lugar, como la neuropatía periférica, la deformidad del pie, el aumento del estrés plantar y la enfermedad vascular periférica, los cuales, generalmente, no se resuelven después de la curación<sup>(17)</sup> y, aunque se puede mejorar la estructura del pie y el suministro de sangre a este por intervención quirúrgica, se conoce que estos procedimientos no resuelven la neuropatía concomitante profunda, que es el componente permisivo en el proceso que se desencadena por el estrés repetitivo, y que conduce a la inflamación y la ulceración.<sup>(18,19,20)</sup> Por tanto, una evidencia de alta calidad muestra que el uso constante de calzado con alivio demostrado de la presión plantar previene la recurrencia de úlceras plantares, específicamente, úlceras recurrentes en la superficie plantar de las cabezas de los metatarsianos,<sup>(6)</sup> lo cual se recomienda en esta investigación por ser uno de los elementos que pudiera estar influyendo en la recidiva de la úlcera en el pie del diabético.

A modo de conclusión quedaron expuestas la frecuencia y las características de la recidiva de la úlcera del pie en los pacientes diabéticos tratados con Heberprot-P®.

## **Referencias bibliográficas**

1. Han Cho N, Kirigias J, Mbanya JC, Ogurstova K, Guariguata L, Rathmann W, *et al.* Diabetes Atlas de la FID. 8 Ed. Bruselas; 2017 [acceso 01/02/2017]. Disponible en: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
2. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Estadísticas de salud en Cuba. Anuario estadístico 2016. La Habana: Ministerio de

Salud Pública; 2017 [acceso 01/04/2017]. Disponible en: <https://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>

3. Armstrong DG, Andrew JM, Boulton MD, Buss SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *Engl J Med.* 2017;376:2367-75. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>

4. Diabetes atlas. 7 Ed. Bruselas: International Diabetes Federation; 2015 [acceso 01/02/2017]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>

5. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005 Jan 12;293(2):217-28. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.293.2.217>

6. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: The careful prevention multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014 [acceso 01/02/2017];37:1982-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24760263>

7. Dubský M, Jirkovská A, Bem R, Fejfarová V, Skibová J, Schaper NC, *et al.* Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *Int Wound J.* 2013 [acceso 01/02/2017];10:555-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22712631>

8. Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, Baal J, *et al.* Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013 Dec;36(12):4109-16. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc13-0996>

9. Berlanga J, Fernández JI, López E, López PA, del Río A, Valenzuela C, *et al.* Heberprot-P: un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético. *MEDICC Rev.* 2013 [acceso 04/02/2018];15(1). Disponible en: <https://medicc.org/mediccreview/pdf.php?lang=&id=287.esp>

10. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 64th WMA General Assembly. Fortaleza, Brasil, 2013 Oct. *JAMA.* 2013 Oct;19:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

11. Yera Alos IB, Alonso-Carbonell L, Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, Moreira Martínez M, Marrero-Rodríguez I, *et al.* Active post-marketing surveillance of the intralesional administration of human recombinant epidermal growth factor in diabetic foot ulcers. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013 [acceso 01/04/2017];14:44. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-44>

12. Kahraman M, Misir A, Kizkapan TB, Ozcamdalli M, Uzun E, Mutlu M. The long-term outcomes following the application of intralesional epidermal growth factor in patients with diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg.* 2019 Mar [acceso 01/04/2019];58(2):282-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612874>
13. Moncayo Muñoz AP, Novillo Sarmiento CF. Frecuencia de pie diabético y manejo antibiótico en pacientes ingresados al hospital José Carrasco Arteaga, período 2010-2015 [Tesis]. Cuenca, Ecuador; 2017 [acceso 01/04/2017]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/27909/1/Proyecto%20de%20Investigacion.pdf>
14. Waaijman R, de Haart M, Arts LMJ, Wever D, Verlouw AJWE, Nollet F, *et al.* Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2014;37:1697-1705. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc13-2470>
15. Jiménez S, Rubio JA, Álvarez J, Lázaro-Martínez JL. Análisis de las re-ulceraciones en una unidad multidisciplinar de pie diabético tras la implementación de un programa de cuidado integrado del pie. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(8):438.e1-438.e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2018.03.017>
16. Dueñas Ramírez, HG. Factores de riesgo de recurrencia del pie diabético en el Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa, 2010- 2015. *Repositorio.unsa.edu.pe*.2016. 2016 [acceso 01/04/2017]. Disponible en: <https://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/3456>
17. Bus SA. Priorities in of flooding the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Ver.* 2012;28(Suppl 1):54-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271724>
18. Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med.* 2004;351:48-55. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp032966>
19. Pafili K, Papanas N, Ziegler D. Neuropathy in diabetes: “One cannot begin It too soon”. *Angiology.* 2018 Oct;69(9):752-4. DOI: <https://doi.org/10.1177/0003319717751759>
20. Feldman EL, Bennett DHL, Nave K-L, Jensen, TS. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron.* 2017 Mar 22;93(6):1296-1313. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Elaine Castañeira Jorge:* Idea y diseño del estudio, recogida de datos y su análisis e interpretación, redacción del borrador del artículo y aprobación de su versión final.

*Ridel Jesús Febles Sanabria:* Idea y diseño del estudio, revisión crítica y aprobación la versión final del artículo.