

Lesiones complejas en pie diabético neuroinfeccioso y su tratamiento con Heberprot-P®

Complex lesions in neuroinfectious diabetic foot and its treatment with Heberprot-P®

Alicia Carmen Ascaño Ortega^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9987-8563>

¹Hospital Militar “Dr. Mario Muñoz Monroy”. Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: aly@infomed.sld.cu

RESUMEN

La prevalencia mundial del pie diabético oscila en un 6,4 %. La amputación en personas con diabetes es de 10 a 20 veces más frecuente que en los no diabéticos y, cada 30 segundos, en algún lugar del mundo alguien sufre la amputación de una extremidad inferior como consecuencia de esta. El Heberprot-P® constituye un producto indicado y registrado por Cuba para el tratamiento de pacientes con úlceras neuropáticas y neuroisquémicas del pie diabético, que en este caso resulta una lesión compleja, en estado avanzado y con alto riesgo de amputación (Wagner 4). Este estudio tuvo como objetivo presentar un caso que demuestra la eficacia de la cicatrización de una lesión compleja del pie diabético mediante el tratamiento con Heberprot-P®. Se trata de un paciente de 47 años, diabético de tipo 1, que ingresó en el Hospital “Dr. Mario Muñoz Monroy” de la provincia de Matanzas, en 2017, con el diagnóstico de pie diabético neuroinfeccioso, y lesiones en primer dedo y base plantar de todos los dedos (grado 4, según clasificación de Wagner). Se le realizó desarticulación del primer dedo y necrectomía plantar. Posteriormente, previo control metabólico y de la sepsis, se le hicieron 21 infiltraciones de Heberprot-P® (75 µg) en un período de 45 días. Finalmente, se logró una epitelización de aproximadamente un 95 % de la lesión. De este modo, quedó mostrada la eficacia en la cicatrización de lesiones complejas del pie diabético mediante el uso del Heberprot-P®.

Palabras clave: pie diabético; cicatrización; Heberprot-P®.

ABSTRACT

The global prevalence of diabetic foot ranges from 6.4%. Amputation in people with diabetes is 10 to 20 times more common than in non-diabetics and every 30 seconds somewhere in the world someone suffers the amputation of a lower limb as a result of diabetes. Heberprot-P[®] constitutes a product indicated and registered by Cuba for the treatment of patients with neuropathic and neuroischemic ulcers of the diabetic foot, which in this case results in a complex injury, in advanced state and with high risk of amputation (Wagner 4). This study aimed to present a case that demonstrates the effectiveness of healing from a complex diabetic foot wound treated with Heberprot-P[®]. It was the case of a 47-year-old male diabetic type 1 patient who was admitted at "Dr. Mario Muñoz Monroy" Hospital in Matanzas province, in 2017, with the diagnosis of neuroinfectious diabetic foot, and lesions in the first finger and plantar base of all fingers (grade 4, according to Wagner's classification). It was conducted a disarticulation of the first toe and a plantar necrectomy. Subsequently, after metabolic control and sepsis, 21 infiltrations of Heberprot-P[®] (75 g) were made over a period of 45 days. Finally, an epithelialization of approximately 95% of the wound was achieved. In this way, the effectiveness in healing complex lesions of the diabetic foot was shown through the use of Heberprot-P[®].

Keywords: Diabetic foot; healing; Heberprot-P[®].

Recibido: 03/07/2020

Aceptado: 13/07/2020

Introducción

La diabetes mellitus (DM), una enfermedad que ya no se asocia con la riqueza, está en aumento en todo el mundo. Los indicadores hablan por sí solos: millones de personas están siendo destruidas por la actual pandemia de diabetes. La incidencia del pie diabético ha aumentado proporcionalmente con la mayor prevalencia de diabetes y de la esperanza de vida de estos pacientes.

En 2007 se calculó que un tercio de los costes de la diabetes estaban relacionados con úlceras del pie. En comparación con las personas con diabetes sin úlceras del pie, el coste de la atención para las personas con diabetes y las úlceras en los pies es 5,4 veces mayor en el año del primer episodio.^(1,2,3)

Individuos con diabetes y enfermedad arterial periférica resultan más susceptibles a morir en cualquier momento que los pacientes con diabetes sin enfermedad arterial periférica.⁽⁴⁾

La mortalidad después de realizada la amputación excede el 70 % a los 5 años de todos los pacientes con diabetes.^(5,6) Las tasas de amputaciones en el mundo resultan muy elevadas y los equipos de trabajo en Cuba tienen hoy una notable tasa de éxito con el uso del Heberprot-P®, al evitarlas en un 71 %.⁽⁷⁾ Con el correcto empleo del medicamento se pueden reducir drásticamente las amputaciones, incluso hasta un 91 %, así como también la recidiva de la lesión, es decir, su reaparición tras un período de ausencia o aparente cicatrización o curación. Este tratamiento potencia aún más la calidad de vida del paciente, objetivo supremo a que aspiran los profesionales dedicados a tratar esta entidad.⁽⁸⁾

El Heberprot-P® fue desarrollado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) para el tratamiento del pie diabético, tras un largo proceso de investigación y ensayos clínicos, con vistas a validar sus resultados. El fármaco, registrado en Cuba en 2007, se ha utilizado en 23 países del mundo en más de 300 000 pacientes y no se han reportado efectos secundarios graves.^(9,10)

De este modo, este trabajo tuvo como objetivo presentar un caso que demuestra la eficacia de la cicatrización de una lesión compleja del pie diabético (Wagner 4)⁽¹¹⁾ mediante el tratamiento con Heberprot-P®.

Presentación del caso

Paciente de 47 años, diabético de tipo 1, que ingresó en el Hospital “Dr. Mario Muñoz Monroy” en 2017, con el diagnóstico de pie diabético neuroinfeccioso, según la clasificación de Mc Cook.⁽¹¹⁾

Al exámen físico se observaron lesiones celulíticas y abscedadas con secreciones purulentas en primer dedo y base plantar de todos los dedos. Todos los pulsos arteriales

periféricos se encontraban presentes. Además, se clasificó como grado 4, según Wagner. El resto del examen físico no presentó otros datos de interés a señalar.

Los exámenes de hemoquímica mostraron ligera leucocitosis e hiperglicemia; esta última fue controlada con el tratamiento correspondiente de insulino-terapia.

Tratamiento utilizado

Al paciente se le realizó desarticulación del primer dedo y necrectomía plantar de urgencia. Posteriormente, previo control metabólico y de la sepsis, la cual fue ejecutada con antibioticoterapia, insulino-terapia y curas locales de la lesión, según protocolo establecido para estos pacientes, se le administraron 21 infiltraciones de Heberprot-P de 75 µg en un período de 45 días.

Se logró una epitelización de aproximadamente un 95 % de la lesión en dicho período.

A continuación, las figuras 1, 2 y 3 muestran la evolución en el tratamiento de la lesión.



Fig. 1 - Respuesta a la primera semana de tratamiento.



Fig. 2 - Respuesta a la cuarta semana de tratamiento.



Fig. 3 - Respuesta a la sexta semana de tratamiento.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la institución y durante la investigación se cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki.⁽¹²⁾

Discusión

Desde el punto de vista farmacológico, el Heberprot-P[®] constituye un agente estimulante de la cicatrización y un cito-protector. Es una preparación farmacéutica liofilizada, basada en factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCEhr), para su administración intralesional y peri-lesional, que se presenta en bulbos de 75 µg. Sus funciones aparecen a continuación:⁽¹¹⁾

- Agente mitogénico: controla y estimula la proliferación celular, particularmente, en líneas de tejido epitelial.
- Agente fotogénico: controla y estimula la migración celular.
- Agente inductor de la migración celular: promueve la obtención de un fenotipo definido o diferenciado en células indiferenciadas o prediferenciadas.
- Cito-protector: estimula la supervivencia celular ante episodios o insultos que de otra manera pudieran ser letales.

El Heberprot-P® solo debe usarse bajo prescripción facultativa. Está indicado, junto con otras terapias convencionales, para el manejo del pie diabético en pacientes con úlceras neuropáticas e isquémicas (grados 3 y 4 de la clasificación de Wagner), con un área mayor a 1 cm², para estimular la formación de tejido de granulación útil que permita el cierre por segunda intención o mediante autoinjerto de piel.^(11,13,14)

Medicamentos como el Becaplermin, el Apligraf y el Dermagraft han sido utilizados con efectividad en úlceras neuropáticas,^(10,11) pero no han demostrado resultados superiores a los del Heberprot-P®. Este último ha evidenciado su eficacia en la cicatrización de úlceras neuropáticas e isquémicas de un 24 cm², con un 54 % de epitelización a las 20 semanas de tratamiento.^(15,16,17,18)

Otras terapias no muestran estudios que evidencien totalmente efectividad en estos pacientes, como el uso de hidrogeles⁽¹⁹⁾ y alginatos,⁽²⁰⁾ así como de la electroestimulación,⁽²¹⁾ la oxigenación hiperbárica,⁽²²⁾ la ozonoterapia⁽²³⁾ y otros factores de crecimiento, entre los que se encuentran los siguientes:⁽²⁴⁾

- BFGF (Fibroblast Growth Factor Beta)
- rhVEGF (Factor de Crecimiento Derivado de Endotelio Vascular Humano Recombinante)
- PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*)
- hrEGF (Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante), en uso como gel tópico.

Se han utilizado terapias con VACCUM (*Negative Pressure Wound Therapy*) con un 43 % de cicatrización en úlceras neuropáticas, pero han sido superadas por el Heberprot-P®, que logró un 73 % de efectividad en este estudio.⁽²⁵⁾

Con estos resultados, obtenidos en la práctica clínica y en la investigación científica por diferentes autores, se ha demostrado que el Heberprot-P® continúa siendo el medicamento líder a nivel mundial en el tratamiento de las úlceras del pie diabético.

El paciente de este estudio logró la cicatrización total de su lesión y se reincorporó a su vida habitual dos meses después de terminado el tratamiento con esta terapia.

Este caso clínico evidencia la conveniencia del tratamiento con Heberprot-P® para la cicatrización de lesiones complejas del pie diabético por sus resultados satisfactorios.

Referencias bibliográficas

1. Federación Internacional de Diabetes (FID). Diabetes Atlas de la FID. 8 Ed. FID; 2017 [acceso 23/01/2020]. Disponible en: <https://fmdiabetes.org/atlas-idf-2017/>
2. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Diabetes. Estadísticas Mundiales. Facto gráfico salud. Cuba: CNICM; 2019 Jun [acceso 15/07/2019];5(6). Disponible en: <https://files.sld.cu/bmn/files/2019/06/factografico-de-salud-junio-2019.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Ginebra: OMS; 2016 [acceso 10/03/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diabetes>
4. American Diabetes Association (ADA). Datos sobre la diabetes. Washington D.C.: ADA; 2017 [acceso 12/03/2018]. Disponible en: <https://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/datos-sobre-la-diabetes/>
5. Damas-Casani VA, Yovera-Aldana M, Seclén Santisteban S. Clasificación de pie en riesgo de ulceración según el Sistema IWGDF y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital peruano. Rev Med Hered. 2017 Ene;28(1):5-12. DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v28i1.3067>
6. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017 Jun 15;376(24):2367-75. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
7. Mesa Pérez EJ, Peregrino Callis G, Rosell Valdenebro L, Fong Sorribe R. Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. MEDISAN. 2018 Mar [acceso 23/01/2020];22(3):223-33. Disponible en:

https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000300002&lng=es

8. Hernández Cañete CM, Jácome Ruiz R, Iturralde Mc Farlen L, Sánchez Montiel ME. Resultados y reacciones adversas en pacientes tratados con Heberprot-P® en la comunidad. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2017 Jun [acceso 23/12/2019];18(1):35-42. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100004&lng=es

9. Martínez Gálvez I, Rodríguez Rodríguez Y. Úlcera del pie diabético tratado con Heberprot-p®. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2020 Abr [acceso 25/02/2020];21(1):e90. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-003720200100001&lng=es

10. Verdaguer Pérez L, Estrada Ladoy L, Bertrán Bahades J. Aplicación del Heberprot-P® en un paciente con pie diabético neuroinfeccioso. MEDISAN. 2017 Sep [acceso 28/12/2019];21(9):2029-34. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000900009&lng=es

11. García Herrera AL. Diagnóstico y tratamiento del pie diabético. La Habana: Editorial Elfos Scientiae; 2017 [acceso 23/01/2020]. Disponible en: <https://isbn.cloud/9789592350342/diagnostico-y-tratamiento-del-pie-diabetico/>

12. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 64th WMA general assembly. Fortaleza, Brazil, October 2013. Updated Helsinki guidelines for clinical research get mixed reviews. JAMA; 2013. p. 1-4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

13. Fabelo Martínez A, Figueroa Martínez A, Valdés Pérez C, Pérez Leonard D, Álvarez López A. Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2019 Jun [acceso 18/06/2020];20(1):e378. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372019000100003&lng=es

14. Fernández Montequín JI, Herrera Martínez LS, Negrín Martínez S, Berlanga Acosta J, López Mola E, Valdés Pavón RA, *et al.* Manual de promotores Heberprot P. Una herramienta imprescindible para los heberpropistas. La Habana: Elfos Scientiae; 2011.

15. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-

blind study. *Diabetes Care*. 1998 May;21(5):822-7. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.5.822>

16. Robson M, Payne WG, Garner WL, Biundo J, Giancalone VF, Cooper DM, et al. Integrating the results of phase IV (postmarketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that Regranex (becaplermin) gel 0,01 % is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers. *J Appl Res*. 2005 [acceso 18/06/2020];5(1):35-45. Disponible en: <https://www.jarcet.com/articles/Vol5Iss1/index.htm>

17. López Saura PA, Year Alos IB, Valenzuela Silva CM, González Díaz O, Río Martín AD, Berlanga Acosta J, et al. Medical practice confirms clinical trial results of the use of intralesional human recombinant epidermal growth factor in advanced diabetic foot ulcers. *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety. BMC Pharmacol Toxicol*. 2013 [access 23/01/2020];14:44. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Medical-Practice-Confirms-Clinical-Trial-Results-of-L%C3%B3pez-Saura-Year-Alos/7b38322dd478eff6d3b652391d43a815c911991e>

18. Yera-Alos IB, Alonso-Carbonell L, Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, Moreira-Martínez M, Marrero-Rodríguez I, López-Mola E, López-Saura PA. Active post-marketing surveillance of the intralesional administration of human recombinant epidermal growth factor in diabetic foot ulcers. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013 Sep 3;14:44. DOI: <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-44>

19. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 12;2013(7):CD009101. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858>

20. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 25;2013(6):CD009110. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009110>

21. Margara A, Boriani F, Obbialero FD, Bocchiotti MA. Frequency Rhythmic Electrical Modulation System in the treatment of diabetic ulcers. Preliminary encouraging report. *Chirurgia*. 2008 Dic [acceso 23/01/2020];21(6):311-4. Disponible en: <https://www.minervamedica.it/en/journals/chirurgia/article.php?cod=R20Y2008N06A0311>

22. Romero Gamboa MC, Sández López M. Evolución del pie diabético en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2017 [acceso

07/12/2019];18(1):71-81. Disponible en:

https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100007&lng=es

23. Álvarez Duarte H, Hernández Carretero J, Arpajón Peña Y, Gálvez Valcárcel JR, Reynaldo Concepción D, Jay Carbonell VG. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2014 [acceso 07/12/2019];15(1):12-21. Disponible en:

https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372014000100003&lng=es

24. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Diabetic Foot Problems: Inpatient Management of Diabetic Foot Problems. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 Mar [acceso 23/01/2020]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22497032/>

25. Andros G, Armstrong DG, Attinger CE, Boulton AJ, Frykberg RG, Joseph WS, Lavery LA, Morbach S, Niezgoda JA, Toursarkissian B; Tucson Expert Consensus Conference. Consensus statement on negative pressure wound therapy (V.A.C. Therapy) for the management of diabetic foot wounds. Ostomy Wound Manage. 2006 Jun [acceso 23/01/2020];(Suppl:1-32). Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17007488/>

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.