

Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético

Heberprot-P, an effective therapy for prevention of diabetic foot amputation

Manuel Jorge Hernández Rivero^I; José Agustín Llanes Barrios^{II}; Daysi Silvia Acosta Lapera^{III}

^I Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Angiología y Cirugía Vascular. Instructor. La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de I Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Máster en Urgencias Médicas. Instructora. La Habana, Cuba.

RESUMEN

OBJETIVOS: Ratificar la eficacia del Heberprot-P en la prevención de la amputación en el pie diabético, así como caracterizar la muestra en estudio, evaluar la prevención de la amputación en el pie diabético con la utilización del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante y describir las reacciones adversas relacionadas con la administración del Heberprot-P.

MÉTODOS: Se realizó un estudio prospectivo y longitudinal en 13 pacientes con pie diabético y afectación grados III y IV según la clasificación de Wagner; todos ingresados en el servicio de Angiología del Hospital Clínicoquirúrgico "10 de Octubre". Se les administró Heberprot-P a razón de 25 µg, 3 veces por semana, por vía perilesional e intralesional. Las administraciones se mantuvieron hasta que se logró granulación completa, o se alcanzó un máximo de 8 semanas de tratamiento. A las 2 y 8 semanas de tratamiento se evaluó la formación de tejido de granulación.

RESULTADOS: La diabetes mellitus tipo 2 representó el 84,6 %. El género masculino predominó, 61,5 %. Los valores de mediana para edad y años de evolución de la diabetes fueron 55 y 5 años respectivamente. El 84,6 % estuvo representado por el pie diabético neuroinfeccioso y el 69,2 % perteneció al grado 3 de la clasificación de Wagner. A las 8 semanas de tratamiento el 46,1 % presentó respuesta total a la aplicación del producto; por cientos similares (23,1 %)

mostraron la respuesta parcial y la epitelización total. Finalmente el 92,3 % presentó una respuesta satisfactoria a la aplicación del Heberprot-P. Los eventos adversos más frecuentes fueron: dolor en el área de aplicación, ardor y tiriteos.

CONCLUSIONES: El presente estudio ratificó al Heberprot-P como un fármaco eficaz y seguro para acelerar la curación de las úlceras del pie diabético y prevenir la necesidad de amputación.

Palabras clave: Factor de crecimiento epidérmico recombinante, Heberprot-P, pie diabético.

ABSTRACT

Objectives: To ratify the efficacy of Heberprot-P for prevention of diabetic foot amputation, as well as to characterize the sample under study, to evaluate the prevention of diabetic foot amputation by using the recombinant human epidermal growth factor and to describe the adverse reaction related to Heberprot-P administration.

Methods: A prospective longitudinal study of 13 patients with diabetic foot diagnosed as grade III and IV in Wagner's classification was conducted; these patients were admitted to the Angiology service of "10 de Octubre" clinical and surgical hospital. They were administered 25 µg of Heberprot-P, 3 times a week perilesionally and intralesionally. This product was administered until complete granulation was achieved or until the 8th week of treatment. At the 2nd and 8th week, the formation of granulation tissue was evaluated.

Results: Diabetes mellitus type 2 represented 84,6% of cases. Males predominated with 61,5% of patients. Median values for age and years of evolution of diabetes were 55 and 5 years respectively. Neuroinfectious diabetic foot represented 84,6 % of cases and 69,2 % was diagnosed as grade III in Wagner's classification. After 8 weeks, 46,1% of cases had fully responded to the application of this product whereas similar percentages (23,1 %) showed partial response and total epithelization. Finally, 92,3 % positively responded to treatment with Heberprot-P. The most common adverse effects were pain in the site where the product was applied, burning sensation and shivering.

Conclusions: The present study confirmed that Heberprot-P is an efficient and safe drug to speed up the diabetic foot ulcer curing and to prevent amputation.

Key words: Recombinant epidermal growth factor, Heberprot-P, diabetic foot.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es el único desorden endocrinometabólico cuya prevalencia se encuentra en la actualidad cercana a constituir una pandemia mundial.¹ En los países en vías de desarrollo se calcula que se incremente el número de personas con esta enfermedad en 150 % en los próximos 25 años.² En Cuba, en el año 2003 ya había 329 041 personas con diabetes mellitus en todo el país, y se estima que en el 2010 habrá 624 000 casos conocidos. Por otra parte,

este padecimiento ha ocupado durante los últimos años el noveno lugar entre las causas de mortalidad en Cuba.³

La conexión entre la diabetes y la ulceración del pie se declaró por primera vez en 1887 por el cirujano *Pryce*.¹ Se ha calculado que la prevalencia del pie diabético (PD) oscila entre el 8 y el 13 %.⁴ Según las estadísticas, cada 30 segundos, alguien pierde una pierna en algún lugar del mundo debido a la diabetes; se calcula que el costo directo de una amputación asociada al pie diabético está entre los 30 000 y los 60 000 USD.³ Como parte de las terapias de avanzada en el tratamiento del pie diabético la literatura reporta al Becaplermin (factor de crecimiento plaquetario),⁵ el Apligraf (un sustituto de piel obtenido por biotecnología)⁵⁻⁷ y el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante. El factor de crecimiento epidérmico es un polipéptido constituido por 53 aminoácidos, aislados por *Stanley Cohen* de las glándulas submaxilares de ratones adultos.⁸

En dos estudios publicados sobre el Heberprot-P (factor de crecimiento epidérmico humano recombinante) se demostró la eficacia de este producto en la prevención de la amputación en el pie diabético.^{9,10}

El presente estudio se propone como objetivo general ratificar la eficacia del Heberprot-P en la prevención de la amputación en el pie diabético y como objetivos específicos, caracterizar la muestra en estudio, evaluar la prevención de la amputación en el pie diabético con la utilización del Heberprot-P y describir las reacciones adversas relacionadas con su administración.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y longitudinal en 13 pacientes diabéticos (tipo 1 y 2) con pie diabético y afectación grados III y IV según la clasificación de *Wagner*,¹¹ con riesgo de amputación. Todos se encontraban ingresados en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínicoquirúrgico "10 de Octubre". El estudio se efectuó en el periodo comprendido entre enero y noviembre de 2008.

Criterios de inclusión

- Pacientes con criterios diagnósticos establecidos.
- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años.
- Pacientes con valores de hemoglobina de 10 g/100 mL o más.
- Consentimiento informado escrito, firmado por el paciente.

Criterios de exclusión

- Lesiones ulcerosas con área < 1 cm².
- Presencia de procesos oncoproliferativos y/o enfermedades crónicas descompensadas:

Cardiopatía isquémica.

Diabetes mellitus (cetoacidosis y/o coma diabético).

Insuficiencia renal (creatinina >200 mmol/L + oligoanuria).

–Portadores de enfermedades psiquiátricas que le impedían dar su consentimiento informado.

–Embarazo o lactancia.

Se describe el grupo en estudio de acuerdo con las variables siguientes: tipo de *diabetes mellitus* (según los criterios establecidos en el Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of *Diabetes Mellitus*),¹² sexo, edad, tiempo de evolución de la *diabetes mellitus*, localización de la lesión y clasificaciones para pie diabético de *Mc Cook*¹³ y *Wagner*.¹¹

Modo de administración y evaluación de la respuesta

A todos los pacientes incluidos en nuestra muestra se les administró Heberprot-P (factor de crecimiento epidérmico humano recombinante) a razón de 25 µg, diluido en 5 mL de agua para inyección, 3 veces por semana, por vía perilesional e intralesional. Se cumplieron todas las recomendaciones para su uso, manipulación, eliminación y condiciones de almacenamiento, recomendadas por el fabricante (Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba). Las administraciones se mantuvieron hasta que se logró granulación completa de la lesión, o se alcanzó un máximo de 8 semanas de tratamiento. A las 2 y 8 semanas de tratamiento continuado se evaluó la formación de tejido de granulación (respuesta) como se expone a continuación:

1. No respuesta (NR): 0 a 25 % de granulación del área lesionada.
2. Respuesta mínima (RM): mayor de 25 a 50 % de granulación del área lesionada.
3. Respuesta parcial (RP): mayor de 50 a 75 % de granulación del área lesionada.
4. Respuesta total (RT): mayor de 75 % de granulación del área lesionada.

Las infiltraciones se realizaron después de efectuada la cura de las lesiones; se infiltraron primero las zonas más limpias de las lesiones y se cambió de aguja en los diferentes sitios de punción. Posteriormente las lesiones se cubrieron con un apósito de gasa discretamente humedecido con solución salina.

Finalmente, el resultado de la aplicación del Heberprot-P en cada paciente se evaluó en: satisfactorio (la lesión cicatrizó o al concluir la aplicación la úlcera presentaba granulación útil sin necesidad de desarticulación o amputación), y no satisfactorio (hubo que realizarle una desarticulación o amputación y/o presencia de eventos adversos graves: fallecimiento). Los pacientes están siendo evaluados trimestralmente (evaluación clínica: recidiva y eventos adversos) hasta el año de concluido el tratamiento.

Las variables de seguridad que utilizamos fueron: tipo y gravedad de los eventos adversos.

Fueron calculadas sus frecuencias absolutas y relativas; para algunas variables como edad y años de evolución de la diabetes mellitus se determinó la mediana.

Los resultados son expuestos utilizando los 3 tipos fundamentales de presentación: textual, tabular y gráfica.

Consideraciones éticas

A todos los pacientes incluidos en la muestra se les informó con exactitud sobre el estudio en el cual participarían, con el objetivo de obtener su aprobación personal (consentimiento informado), la cual constituyó uno de nuestros criterios de inclusión.

RESULTADOS

La diabetes mellitus tipo 2 representó el 84,6 % del total muestral. El género masculino predominó sobre el femenino 61,5 vs. 38,5 %. Los valores de mediana para edad y años de evolución de la diabetes mellitus fueron 55 y 5 años respectivamente. En relación con la modalidad del tipo de pie diabético, el 84,6 % estuvo representado por el pie diabético neuroinfeccioso y el 69,2 % perteneció al grado 3 de la clasificación de Wagner. El mayor por ciento de las lesiones (46,1 %) se localizó en los dedos ([figura 1](#)).

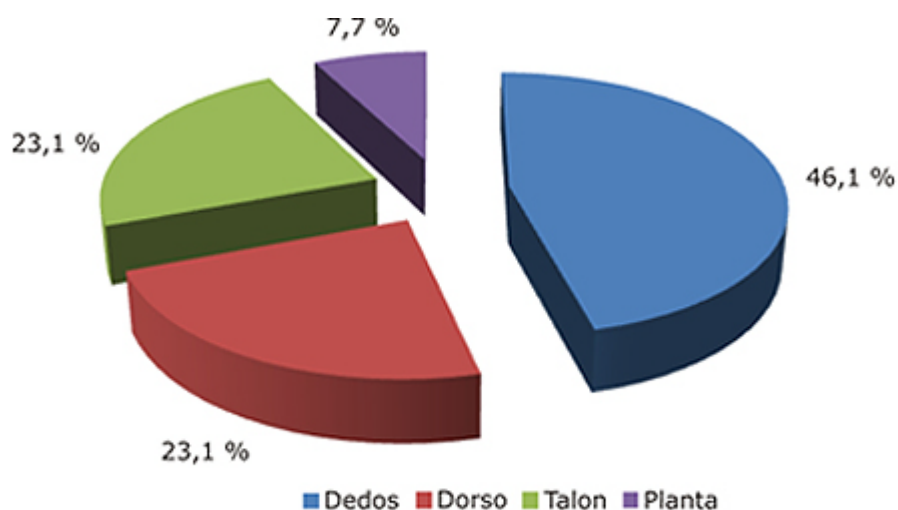


Fig. 1. Distribución de pacientes según localización de la lesión. Hospital Clínicoquirúrgico "10 de Octubre", 2008. Ciudad de La Habana.

En la evaluación realizada a las 2 semanas de tratamiento continuo, las respuestas parcial y mínima obtuvieron iguales por cientos (46,1 %); una respuesta total se obtuvo solo en el 7,7 % de la muestra.

A las 8 semanas de tratamiento el 46,1 % de los pacientes presentó respuesta total a la aplicación del producto; por cientos similares (23,1 %) mostraron la respuesta parcial y la epitelización total. Un paciente presentó un evento adverso grave (fallecimiento por infarto agudo del miocardio), no relacionado con el momento de la aplicación del producto. Finalmente el 92,3 % presentó una respuesta satisfactoria a la aplicación del Heberprot-P.

En la [figura 2](#) se observan fotos comparativas de algunos pacientes que muestran respuestas de epitelización y granulación completa. En el seguimiento evolutivo de los pacientes epitelizados, hemos detectado una recidiva.



Fig. 2. Fotos comparativas de algunos pacientes: Paciente 3 (A y B) y Paciente 6 (C y D). Antes del tratamiento (A y C); últimas infiltraciones (B y D).

Los eventos adversos más frecuentes fueron: dolor en el área de aplicación (61,5), ardor (23,1) y tiriteos (17,7 %) ([tabla](#)).

Tabla. Distribución de pacientes según eventos adversos.
Hospital Clínicoquirúrgico "10 de Octubre", 2008. Ciudad de La Habana.

Evento adverso	No.	%
Fiebre	1	7,7
Escalofríos	1	7,7
Dolor en el área de aplicación	8	61,5
Ardor	3	23,1
Tiriteos	2	16,7
Fallecidos	1*	7,7

* Infarto agudo del miocardio, no relacionado con el momento de aplicación del producto.

DISCUSIÓN

Con relación a la caracterización del grupo muestral, la diabetes tipo 2 fue la más prevalente, coincidiendo con la literatura sobre el tema.² El sexo masculino fue el más representado, como se reporta en otros estudios sobre Heberprot-P,¹⁰ en este sentido, hay autores que refieren que se puede establecer relación causal estadísticamente significativa entre el pie diabético y el sexo masculino.^{14,15}

En el presente estudio se obtuvieron frecuencias elevadas de prevención de amputación con el uso del Heberprot-P, resultados similares se aprecian en el estudio piloto,⁹ y en la investigación clínica fase I-II publicada en el año 2007.¹⁰

En diferentes estudios revisados sobre el Becaplermin (factor de crecimiento plaquetario), aprobado por la FDA⁵ y el Apligraf (un sustituto de piel obtenido por biotecnología),⁵⁻⁷ el rango de resultados satisfactorios en el tratamiento del pie diabético oscila del 40 al 50 %, ¹⁶⁻¹⁹ resultados muy inferiores al obtenido en este estudio. Estas tecnologías de avanzada, contrariamente al criterio diagnóstico de nuestra investigación y de los 2 estudios publicados sobre eficacia del Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético, son solo recomendadas en los primeros grados de la clasificación de Wagner y en úlceras neuropáticas, no isquémicas.^{9,10}

En relación con los eventos adversos en el estudio piloto,⁹ al igual que en el nuestro, solo 1 paciente presentó una reacción adversa seria. En el estudio clínico fase I-II¹⁰ también el dolor local se colocó entre los eventos adversos más frecuentes, sin embargo, en los 2 estudios antes mencionados, la sepsis del área estuvo presente, hecho que no coincide con nuestro reporte.

Se concluye que las características de la muestra objeto de estudio fueron de forma general similares a las descritas en otros trabajos, con metodologías parecidas a la nuestra. El presente estudio ratificó al Heberprot-P como un fármaco eficaz y seguro para acelerar la curación de las úlceras del pie diabético y prevenir la necesidad de amputación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, Savigne W, López-Saura P, Nieto GG, et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J.* 2008;5: 530-39.
2. Torres HO. Diabetes mellitus. Tipos y etapas de esta enfermedad. En: Torres HO. *Controlar su diabetes.* La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2007. p. 2-16.
3. Valenciaga JL. Día Mundial de la Diabetes 2005. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2005;21:3-4.
4. García HAL, Fernández MJ. Generalidades del pie diabético. En: García HAL, Fernández MJ, Rodríguez FR. *El pie diabético.* Madrid: Elsevier; 2004. p. 1-27.
5. Frykberg GR, Armstrong GD, Giurini J, Edward A, Kravettle M, Kravitz S, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline: for the American collage of foot and ankle surgeons and the American collage of foot and ankle orthopedic and medicine. *The Journal of Foot & Ankle Surgery.* 2000;39(5): 1-60.
6. Fritschi C. Preventive care of the diabetic foot. *Nursing clinics of North America.* 2001 June;36(2): 303-20.
7. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin. A human skin equivalent is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care.* 2001;24:290-5.

8. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem.* 1962; 237:1555-62.
9. Acosta JB, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, del Río A, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patient with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J.* 2006; 3: 231-9.
10. Montequín FJI, Infante CE, Valenzuela SC, Franco PN, Savigne GW, Artaza SH, et al. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *International Wound Journal.* 2007; 4(4): 333-43.
11. Wagner FW. The diabetic foot. *Orthopedics.* 1987 January; 10(1): 163-71.
12. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2000; 23(Suppl 1): S4-19.
13. Mc Cook J, Montalvo DJ, Aliosa C MC, Fernández HP. Hacia una clasificación etiopatogénica del llamado Pie diabético. *Angiología.* 1979; 31(1): 7-11.
14. Gallardo PV, Zangronis L, Hernández L. Perfil epidemiológico del pie diabético. *Angiología.* [serie en internet]. 2004 enero-diciembre [Citado 7 ago 2006]; 5(1): [aprox. 3p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5_1_04/ang16104.htm
15. Marinello RJ, Blanes MJL, Escudero RJR, Ibáñez EV, Rodríguez OJ. Consenso sobre pie diabético. *Angiología.* 1997 sept.-oct.; 49(5): 193-230.
16. Wieman TJ, Smiel 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; 21(5).
17. Hardikar JV, et al. Efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) based gel in diabetic foot ulcers: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in India. *Wounds.* 2005; 17(6): 141-52.
18. Curran MP, Plosker GL. Bilayered bioengineered skin substitute (Apligraf): a review of its use in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *BioDrugs.* 2002; 16(6): 439-55.
19. Cavorsi J, Vicari F, Wirthlin DJ, Ennis W, Kirsner R, O'Connell SM, et al. Best-practice algorithms for the use of a bilayered living cell therapy (Apligraf) in the treatment of lower-extremity ulcers. *Wound Repair Regen.* 2006; 14(2): 102-9.

Recibido: 16 de diciembre de 2008
Aprobado: 26 de diciembre de 2008

Dr. *Manuel Jorge Hernández Rivero*. Calzada de 10 de Octubre No. 130 e/ Alejandro Ramírez y Agua Dulce, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: manueljhdez@infomed.sld.cu y joagustin@infomed.sld.cu