

Respuesta al tratamiento con Heberprot-P® según la severidad de la enfermedad arterial periférica

Response to treatment with Heberprot-P® depending on the severity of the peripheral arterial disease

Adanay Álvarez López

Instituto de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: El pie diabético es uno de los problemas más grave en la medicina contemporánea que aún no se ha resuelto. Actualmente el Heberprot-P® constituye una alternativa terapéutica para su solución.

Objetivos: Identificar en los pacientes con úlcera de pie diabético el grado de severidad de la enfermedad arterial periférica en función del índice tobillo/brazo y determinar la respuesta al tratamiento con Heberprot-P® según el grado de severidad de la enfermedad arterial periférica.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo de corte transversal en 156 pacientes diabéticos ingresados entre junio de 2010 a diciembre de 2011 en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular por presentar una úlcera de pie diabético y recibieron tratamiento con Heberprot-P®. Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, tipo de diabetes y tiempo de evolución de la misma, grado de severidad de la enfermedad arterial periférica según los valores del índice tobillo-brazo, y el porcentaje de granulación a las ocho semanas de tratamiento.

Resultados: Se observó una mayor proporción de pacientes con un grado de severidad normal los cuales tuvieron el 92,8 % de respuesta al tratamiento. El 33,3 % de no respuesta presentaba un grado severo de enfermedad arterial periférica.

Conclusión: Los pacientes con un grado severo de enfermedad arterial periférica o valores bajos del índice de presiones tobillo-brazo no tienen una respuesta favorable a la administración del Heberprot-P®.

Palabras clave: Diabetes mellitus; pie diabético; enfermedad arterial periférica; índice de presiones tobillo-brazo.

ABSTRACT

Introduction: Heberprot-P® presently represents a therapeutic alternative for this illness.

Objective: To determine the response to Heberprot-P ® treatment in patients with diabetic foot ulcers, depending on the level of severity of the peripheral arterial disease.

Methods: Retrospective, descriptive and cross-sectional study of 156 patients with diabetic foot ulcers, who were admitted to the National Institute of Angiology and Vascular Surgery from June 2010 through December 2011. They were treated with Heberprot-P ® during hospitalization. The studied variables were sex, age, type of diabetes and time of progression, level of severity of the peripheral arterial disease according to the ankle-brachial pressure indexes, and the percentage of granulation after eight-week treatment.

Results: The proportion of patients with normal level of disease was higher, 92.8 % of whom positively responded to treatment whereas 7.2 % did not. Among the patients with severe peripheral arterial disease, 33.3 % showed no response to this treatment.

Conclusion: The patients with severe peripheral arterial disease or low ankle-brachial pressure index do not show favorable response to the administration of Heberprot-P®.

Keywords: Diabetes mellitus; diabetic foot; peripheral arterial disease; ankle – brachial index.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, debido a anomalías en la secreción o acción de la insulina. La hiperglucemia mantenida está asociada a la disfunción y el daño de diferentes órganos diana como los ojos, riñones, nervios periféricos, corazón y vasos sanguíneos.^{1,2}

El pie diabético es una de las complicaciones más temidas de la DM, definido como la infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos de las extremidades inferiores, todas ellas asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica. Esta enfermedad constituye la causa principal de amputación no traumática en el 85 % de los pacientes diabéticos.³⁻⁵

La incidencia de arteriopatía periférica al momento del diagnóstico de la DM es entre el 8 y 10 %, a los 10 años de la enfermedad hasta el 15 % y alcanza el 50 % cuando esta lleva 20 años de evolución. El componente isquémico, a nivel troncular, no es un factor determinante en la aparición del pie diabético, pero sí lo es en la precipitación de las lesiones hacia la fase de necrosis o gangrena en el 30 a 40 % de los casos.⁶

En la DM el nivel del índice tobillo/brazo (ITB) también es correlacionado con la gravedad de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores y constituye la principal prueba no invasiva para su diagnóstico. Normalmente se utiliza un ITB menor de 0,90 para definir la enfermedad arterial de las extremidades inferiores.⁷

Es conocido que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula la proliferación de los fibroblastos, los queratinocitos y las células endoteliales de los vasos sanguíneos, todas asociadas con sus propiedades cicatrizantes. En estudios clínicos realizados en pacientes con úlcera de pie diabético, se comprobó que la administración intralesional de Heberprot-P® estimula la cicatrización por la formación de un tejido de granulación útil en el lecho de las úlceras, o que permite el cierre por segunda intención o mediante injerto de piel.^{8,9}

Por todo lo anterior fue objetivo del trabajo identificar en los pacientes con úlcera de pie diabético el grado de severidad de la enfermedad arterial periférica en función del ITB y determinar la respuesta al tratamiento con Heberprot-P® según el grado de severidad de la enfermedad arterial periférica.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal en 156 pacientes portadores de úlcera de pie diabético que ingresaron en el servicio de Angiopatía Diabética del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV) durante el período de junio de 2010 a diciembre de 2011, que recibieron tratamiento con Heberprot-P®. Del total de pacientes, 85 eran hombres (54,5 %) y 71 eran mujeres (45,5 %); con una edad promedio de 62 años (rango: 35 y 87 años), el 2,6 % (n= 4) presentaban diabetes de tipo 1 y el resto (n= 152; 97,4 %) diabetes de tipo 2. El tiempo promedio de evolución de la diabetes fue de 17 años.

Se extrajeron de las historias clínicas las siguientes variables: sexo (F/M), edad (años), tipo de DM (tipo 1/tipo 2) y tiempo de evolución de la misma (años), grado de severidad de la enfermedad arterial periférica (calcificado, normal, leve, moderada y severa) y el porcentaje de granulación (< 75 % o ≥ 75 %).

A todos los pacientes se les realizó la medición del ITB mediante la relación entre la presión sistólica del tobillo y la presión sistólica tomada a nivel de la arteria braquial derecha.

Se estableció la severidad de la enfermedad arterial por los valores de ITB estratificados de la siguiente manera:³⁵

- Calcificado: Cuando los valores son mayores de 1,40 o no desaparece.
- Normal: Cuando los valores están entre 0,91 a 1,40.
- Leve: Cuando los valores se encuentran entre 0,90 a 0,70.
- Moderada: Cuando los valores están entre 0,69 a 0,40.
- Severa: Cuando los valores son inferiores de 0,40.

Se utilizó el porcentaje de granulación medido a las ocho semanas de iniciado el tratamiento con Heberprot-P®, para definir la característica de la respuesta.

- Respuesta: Si los pacientes alcanzaron el 75 % o más de granulación a las ocho semanas de iniciado el tratamiento.
- No Respuesta: Si los pacientes no alcanzaron el 75 % de granulación a las ocho semanas de iniciado el tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la estadística descriptiva. Los valores de las variables estudiadas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

RESULTADOS

Se encontró que el grado de severidad de la enfermedad arterial periférica en función del ITB fue muy similar para las categorías Calcificado (15,4 %), Moderado (14,7 %), y Leve (12,8 %), aunque más del 50 % de los pacientes mostraron valores del ITB normal (tabla 1).

Tabla 1. Grado de severidad de la enfermedad arterial periférica en los pacientes diabéticos tratados con Heberprot-P®

Severidad de la enfermedad arterial según el índice tobillo/ brazo	n	%
Normal (0,91-1,40)	83	53,21
Calcificado (> 1,40)	24	15,38
Moderado (0,69 – 0,4)	23	14,74
Leve (0,90-0,70)	20	12,82
Severo (< 0,4)	6	3,85
Total	156	100,0

Se observó que hubo respuesta en el 92,3 % de los pacientes, independientemente del grado de severidad de la enfermedad arterial periférica, sin embargo, al analizar cómo se comportó la misma al tener en cuenta la severidad de la enfermedad arterial se pudo constatar que el 100 % de los que presentaron los grados Calcificado y Leve mostraron respuesta (granulación \geq 75 %) seguidos por aquellos con un grado Normal (92,8 %). Además se halló que el grado con mayor porcentaje de pacientes con No respuesta (granulación < 75 %) fue el Severo (33,3 %), seguido por el Moderado (17,4 %) (tabla 2).

Tabla 2. Comportamiento de la respuesta al tratamiento con Heberprot-P® según el grado de severidad de la enfermedad arterial periférica

Severidad de la enfermedad arterial	Porcentaje de granulación		n (%)
	No respuesta (< 75%)	Respuesta (\geq 75%)	
	No. (%)	No. (%)	
Normal	6 (7,2)	77 (92,8)	83 (53,2)
Calcificado	--	24 (100)	24 (15,4)
Moderado	4 (17,4)	19 (82,6)	23 (14,7)
Leve	--	20 (100)	20 (12,8)
Severo	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (3,8)
Total	12 (7,7)	144 (92,3)	156 (100)

DISCUSIÓN

Actualmente existen 140 millones de personas con DM, lo que representa el 2,5 % de la población mundial y se estima que se elevará a 300 millones durante los próximos 25 años.¹⁰ Más del 25 % de los ingresos hospitalarios por esta enfermedad están asociados con problemas en los pies, lo cual constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad y de discapacidad, lo que provoca un gran impacto económico y social en los sistemas de salud.^{11,12}

Es conocido que una complicación frecuente en el diabético es el daño en la micro- y macrocirculación de las extremidades inferiores debida a la insuficiencia arterial, la que es caracterizada por la caída de la presión y los índices de presiones en los tobillos, lo que se correlaciona con la evolución clínica del paciente.¹⁰

El ITB muestra una excelente correlación con los síntomas del paciente y puede predecir la severidad de la enfermedad arterial periférica. Se plantea que es uno de los principales factores de riesgo asociado al desarrollo de la úlcera de pie diabético.^{10,13}

Los resultados encontrados con respecto a la elevada proporción de pacientes con valores normales y calcificados del ITB están en correspondencia con los datos publicados por *Aboyans* y otros,¹⁴ quienes en 1 020 individuos encuentran que el 57,8 % tiene el ITB normal y el 91 % con índices calcificados se corresponden con los pacientes diabéticos.

Bundó y otros¹⁵ en 350 extremidades de 175 diabéticos de tipo 2, mayores de 50 años, encuentran en el 8,3 % (n= 29 extremidades) un ITB patológico ($\leq 0,90$), en el 8,6 % una calcificación (ITB $\geq 1,40$) y en el 83,1 % (n= 291 extremidades) un ITB normal (0,91-1,40).

Se debe tener en cuenta que los pacientes con arterias incompresibles (ITB $> 1,4$) pudieran alterar los resultados y el valor diagnóstico de la prueba al disminuir su especificidad, dado que, a pesar de tener ITB $> 0,9$, tienen una enfermedad arterial y por ende mayor riesgo de amputación.¹³

Se debe destacar que los resultados obtenidos, en cuanto a los beneficios del Heberprot-P®, están en correspondencia con los encontrados por *González* y colaboradores¹⁶ que obtienen tejido de granulación útil en el 91,7 % de los pacientes tratados.^{17,18}

A pesar de que en la literatura publica que un valor de ITB bajo es considerado como un posible factor de mal pronóstico para la respuesta de granulación y de cicatrización de la lesión,¹⁸ no se encontró ningún estudio donde se analizara la asociación o la dependencia entre el grado de severidad de la enfermedad arterial periférica en función de los valores de ITB con el porcentaje de granulación de las úlceras como fue realizado en esta investigación, donde se encontró que el 33,3 % de los pacientes con valores del ITB menores de 0,4 no mostraron respuesta al tratamiento.

Los resultados obtenidos hablan a favor del uso del Heberprot-P® para el tratamiento de las úlceras de pie diabético cuando los valores del ITB son superiores a 0,7. Una posible explicación para aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento, a pesar de presentar valores de ITB dentro de la normalidad, fue la extensión de la lesión por sepsis que requirió desbridamientos quirúrgicos más amplios y en algunos casos de amputaciones menores (de dedos) con el consiguiente aumento en el área de la lesión.

Es conocido que el efecto de otros factores de crecimiento no supera al logrado con el Heberprot-P[®], ejemplo de ello lo constituye los resultados expuestos por *Papanas* y colaboradores¹⁹ con el uso del Becaplermin en el tratamiento del pie diabético, donde a pesar de presentar los diabéticos un valor de ITB por encima de 0,7 la incidencia de curación de la herida no sobrepasó el 57,7 %. Un porcentaje similar (56 %) fue notificado por *Thanh* y otros²⁰ con la aplicación del Apligraf; ambos valores están por debajo de los obtenidos en este estudio.

Garelli y colaboradores¹⁸ en un estudio con 130 pacientes con úlceras severas de pie diabético tratados con el Heberprot-P[®] categorizan la severidad de la enfermedad vascular periférica según los valores del ITB en: normal (1,30-0,91), obstrucción leve (0,90-0,70), obstrucción moderada (0,69-0,40) y obstrucción severa (< 0,40), sin embargo, los resultados no se relacionaron directamente con estos valores sino que de forma global informan que en referencia a la presencia de o no de enfermedad vascular periférica, el porcentaje de respondedores en pacientes sin antecedentes (neuropáticos) fue ligeramente superior (96 %) al observado en los pacientes con presencia de enfermedad macrovascular (isquémicos o neuroisquémicos) en los que la tasa de respondedores fue del 91 %.

Si bien, en este trabajo, el mayor número de pacientes mostraron un valor de ITB normal, aquellos con ITB patológico correspondieron a los calcificados; y los pacientes con grados de severidad moderado y severo fueron los de peor respuesta al tratamiento.

Como conclusión se puede decir que los pacientes con un grado severo de enfermedad arterial periférica o valores bajos de índice presiones tobillo-brazo no tienen una respuesta favorable a la administración del Heberprot-P[®].

Los pacientes con un grado severo de enfermedad arterial periférica o valores bajos del índice tobillo-brazo no tienen una respuesta favorable a la administración del Heberprot-P[®].

Conflictos de intereses

Declaro que no hay conflicto de intereses económicos, laborales, étnicos ni personales, relacionados con este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(1):s64-67.
2. Hiperglucemia, diabetes mellitus parte II: Guía de diagnóstico y manejo. ALAD. 2012;8(2):51-62.
3. Llanes Barrios JA, Álvarez Duarte HT, Toledo Fernández AM, Fernández Montequín J, Torres Herrera OF, Chirino Carreño N, et al. Manual para la prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2009 [citado 10 Sept 2015];10(1):42-96. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang06109.pdf

4. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetología*. 2008;51:747-55.
5. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J. Optimal organization of health care in diabetic foot disease: introduction to the Eurodiale study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2007;6:11-7.
6. Hernández Rivero MG, Llanes Barrios JA, Acosta Lopera DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2009 [citado 10 Sept 2015];10:3-11. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang02109.pdf
7. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Consensus statement. *Diabetes Care*. 2003;26:333-41.
8. Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, Franco-Pérez N, Savigne-Gutierrez W, Artaza-Sanz H, et al. Intralesional injections of Citoprot P® (Recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J*. 2007;4:333-43.
9. Berlanga-Acosta J, Gaviñondo-Cowley J, López-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice – a review of its biological actions, clinical indications and safety implications 2009. *Int Wound J*. 2009;6(5):331-46.
10. Brito-Zurita OR, Ortega-López S, López del Castillo Sánchez D, Vázquez-Téllez A R, Ornelas-Aguirre J M. Índice tobillo-brazo asociado a pie diabético. Estudio de casos y controles. *Circulation*. 2013;81:131-7.
11. Tabatabaei Malazy O, Mohajeri-Tehrani MR, Pajouhi M, Shojaei Fard A, Amini MR, Larijani B. Iranian Diabetic Foot Research Network. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23(10):450-4.
12. Vidal Domínguez G. Factores de riesgo de amputación en el pie diabético. *Rev Soc Peru Med Inter*. 2010;23(4):145-61.
13. Vidal Domínguez G, Mendoza-Cabrera H, Ticse-Aguirre R W. Evaluación de la concordancia entre los valores del índice tobillo-brazo y presiones segmentarias con amputación del pie diabético. *Rev Soc Perú Med Inter*. 2013;26(4):184-91.
14. Aboyans V, Ho E, Denenberg J, Ho L, Natarajan L. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and non diabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48:1197-203.
15. Bundó M, Urrea M, Muñoz L, Llussà J, Forés R, Torán P. Correlation between toe-brachial index and ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus type 2. *Med Clin (Barc)*. 2012;22(3):124-9.
16. González Acosta S, Calaña González B, Marrero Rodríguez I, López Fernández R. Evolución clínica del tratamiento en el pie diabético con Heberprot-P o con el método convencional. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2011[citado 10 Sept 2015];12(2):132. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol_11_2_11/ang07211.htm

17. Rivero FE. Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela. *Biotechnología Aplicada*. 2009;27:101-9.
18. Garelli G, Calvagno M, Tolstano A, Carrio M, Bullo F, Gómez R. Tratamiento de úlceras severas de pie diabético con factor de crecimiento epidérmico recombinante (Heberprot-P®). Análisis retrospectivo de los resultados. obtenidos en Argentina. *Rev Arg Cir Cardiovasc*. 2012;8(4):153-62.
19. Papanas N, Maltenzos E. Becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):233-40.
20. Thanh L, Dinh TL, Veves A. The efficacy of Apligraf in the treatment of diabetic foot ulcers. *Plastic Recons Surg Suppl*. 2006;117:152-7.

Recibido: 20 de noviembre de 2015.

Aceptado: 17 de marzo de 2016.

Adanay Álvarez López. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro 1551 esquina a Domínguez. La Habana. Cuba.
Dirección electrónica: adanay@infomed.sld.cu