

El control metabólico del paciente con úlceras del pie diabético asociado al uso de Heberprot-P

✉ Eduardo Álvarez¹, Orestes L Faget¹, Neraldo Orlandi¹, Omaidá F Torres²

¹Centro de Atención al Diabético (CAD). Instituto Nacional de Endocrinología (INEN)
Calle Zapata esquina D, Vedado, Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba

²Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario "Julio Trigo López"
Calzada de Bejucal Km 7½, La Esperanza, Arroyo Naranjo, La Habana, Cuba
E-mail: edualvarez@infomed.sld.cu

REVISIÓN

RESUMEN

La diabetes mellitus constituye un problema sanitario con una importante repercusión social y económica. El pie diabético es una complicación crónica prevenible y aún es la causa de la mayoría de las amputaciones no traumáticas; el descontrol metabólico, la macro y la microangiopatía, y la ulceración o trauma, contribuyen a su desarrollo. La introducción del Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético ha sido un formidable avance en la reducción del índice de amputaciones y discapacidad de estas personas. Sin embargo, para percibir resultados más favorables, es imprescindible garantizar un control glucémico óptimo e individualizado mediante el uso de la terapéutica intensiva con múltiples dosis de insulina desde el diagnóstico de la lesión. Por la importancia de este tema para la práctica médica, se hace una revisión acerca de cómo establecer esta terapia, así como las metas del control glucémico, con vistas a una mejor calidad en la atención a los pacientes con úlceras del pie diabético.

Palabras clave: Diabetes mellitus, pie diabético, control glucémico, control metabólico, Heberprot-P

Biotecnología Aplicada 2010;27:95-97

ABSTRACT

Heberprot-P-associated metabolic control in patients with diabetic foot ulcers. Diabetes mellitus is a unmet medical need of significant social and economical impact. Diabetic foot is a chronic and avoidable complication, and still the source of non-traumatic amputations, with metabolic imbalance, macro- and micro-angiopathy, and ulceration or trauma contributing to its development. The introduction of Heberprot-P to treat diabetic foot ulcers has been a tremendous advance to reduce the amputation index and disability among patients. However, it is essential to guarantee an optimal and personalized glycemic control for achieving even more favorable results. This can be attained by implementing an intensive therapeutic strategy with multiple doses of insulin since the very first diagnose of the lesion. Due to the relevance of this topic for medical practice, here is reviewed how to establish such a therapy, and the goals for glycemic control to achieve a better quality of life when attending diabetic foot ulcer patients.

Keywords: Diabetes mellitus, diabetic foot, glycemic control, metabolic control, Heberprot-P

Introducción

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema sanitario con una repercusión importante tanto en el ámbito social como en el económico. Se estima que en este año alrededor de 200 millones de diabéticos padecen diabetes mellitus tipo 2 (DM2); y en el continente americano, en el año 2025 habrá 64 millones. Con el aumento de la población diabética aumentan diabéticos afectados por complicaciones crónicas; entre ellas, el pie diabético [1-10].

A pesar de ser una de las complicaciones crónicas prevenibles, el pie diabético es la causa de la mayoría de las amputaciones no traumáticas. El descontrol metabólico, la macroangiopatía, la microangiopatía y la ulceración o trauma, contribuyen a su desarrollo. Estudios epidemiológicos refieren que el 15% de los pacientes diabéticos desarrollarán úlceras en el pie, lo que afectará su calidad de vida [1-10].

La meta del sistema de salud cubano será siempre evitar, a cualquier costo, la ulceración, la amputación y la discapacidad de la persona afectada con DM, logrando un adecuado control glucémico y metabólico, mediante estrategias educativas de prevención de salud. Sin embargo, una vez establecida una lesión en el pie, el tratamiento oportuno demanda una atención rápida y eficiente por parte del equipo multidiscipli-

nario, para mejorar su pronóstico e impedir la discapacidad [7].

La introducción del producto cubano Heberprot-P en el tratamiento de la úlcera del pie diabético ha sido un formidable avance en la reducción del índice de amputaciones y de la discapacidad de estas personas. Sin embargo, es imprescindible garantizar el control metabólico para los resultados favorables tras el uso de este producto [7].

¿Por qué es importante el buen control glucémico y metabólico en la prevención y el tratamiento del pie diabético?

A pesar que desde los inicios del pasado siglo se postuló una relación entre las complicaciones de la diabetes y la hiperglucemia, solo a partir de las últimas décadas se han obtenido evidencias de tales hipótesis. Los resultados del estudio del control de la diabetes y de sus complicaciones (*Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT) mostraron que la reducción de los niveles de glucosa en sangre retardaban el inicio y la progresión de las complicaciones microvasculares en la DM1 [11]. A su vez, los análisis secundarios a este estudio evidenciaron una estrecha correlación en-

1. Llanes JA, Álvarez HT, Toledo AM, Fernández JL, Torres OF, Chirino N, et al. Manual para la prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético. Rev Cubana Angiol Cirug Vasc 2009;10(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang06109.htm (Consultado: 2 de mayo de 2010).

2. Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers. N Eng J Med 2004; 351:48-55.

3. Vera M. Prevención del pie diabético. Rev Cubana Endocrinol 2005;16(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000300001&lng=es (Consultado: 9 de mayo de 2010).

4. Torres O. Pie diabético. En: Torres O. Usted puede controlar su diabetes. Ciudad de La Habana: Ed. Científico-Técnica; 2007. p. 122-5.

5. Colectivo de autores del Instituto Nacional de Endocrinología. Síndrome de pie diabético. En: Manual de Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas. Tomo III. Diabetes mellitus. Editorial Ciencias Médicas 2003. p. 85-97

6. Katsilambros N, Dounis E, Tsapogas P, Tentolouris N. Atlas of the Diabetic Foot. John Wiley & Sons, Ltd, 2003.

tre los riesgos de desarrollar estas complicaciones y el tiempo de exposición a la glucemia: a medida que los niveles de glucemia se aproximaban a los valores normales disminuyen las complicaciones [12, 13].

Otros estudios clínicos también apoyan la correlación entre el control glucémico y las complicaciones diabéticas en los pacientes con DM2. Un estudio controlado en 110 pacientes japoneses con DM2 mostró que al suministrar inyecciones múltiples de insulina se lograba mejor control glucémico evidenciado por los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c = 7.1%) que con el tratamiento convencional (HbA1c = 9.4%), y se reducían significativamente de las complicaciones diabéticas microvasculares [14, 15]. La extensión de la reducción del riesgo en este estudio japonés fue idéntica a la observada en el DCCT, lo cual confirma la hipótesis de que el control glucémico es importante en ambos tipos de DM.

El mayor estudio en pacientes con DM2 es el Estudio prospectivo sobre diabetes del Reino Unido (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS), que reclutó a 5102 pacientes con DM2 recién diagnosticada en 23 centros asistenciales entre 1977 y 1991. Su seguimiento duró alrededor de 10 años, y se determinó que la aplicación de tratamiento intensivo para reducir los niveles de glucosa en sangre generaba beneficio clínico, por ejemplo, por la reducción de las complicaciones macrovasculares y microvasculares. Este estudio mostró que cada reducción del 1% de HbA1c se asoció con un riesgo menor del 21% de muertes relacionadas con la DM y menor del 37% de para complicaciones microvasculares, aunque aumentaba el riesgo de hipoglucemias cuando los niveles de HbA1c eran menores del 7% [16].

Por tanto, el control intensivo de la hiperglucemia en el paciente diabético es muy importante tanto para prevenir como para tratar las complicaciones asociadas, como las úlceras en los pies. El control metabólico adecuado se alcanza cuando se acompaña el seguimiento de la glucemia con el control de otros parámetros, como el índice de la masa corporal (IMC), la tensión arterial, los lípidos sanguíneos y la excreción urinaria de albúmina.

¿Cómo garantizar el control metabólico óptimo en el paciente con úlceras del pie diabético?

Varios estudios avalan tratamiento intensivo con insulina para lograr un estricto control glucémico y la prevención o demora de las complicaciones en pacientes con DM, o simplemente, para garantizar una evolución satisfactoria en situaciones agudas y complejas, como sucede en el pie diabético. La publicación del estudio DCCT [11], y del estudio sobre Intervenciones y complicaciones epidemiológicas de la diabetes (EDIC) [12, 13], entre otros, lo confirman. Además de su efecto hipoglucemizante, a la insulina se le adjudican acciones inmunomoduladoras y como factor de crecimiento [1].

El tratamiento intensivo con dosis múltiples de insulina debe aplicarse desde la aparición de pie diabético (grado I de Wagner), ya sea con insulina regular o con análogos de acción rápida, antes del desayuno, el almuerzo y la cena, e insulina intermedia (NPH) o análogo de acción prolongada antes de acostarse. La dosis inicial de insulina debe oscilar entre 0.25 y 0.5 UI/kg de peso/día. Es recomendable comenzar por el límite inferior, para evitar la poca adhesión del paciente al tratamiento por episodios de hipoglucemia, así como no administrar más de 60 UI de insulina al día, puesto que el control glucémico mejora muy poco mientras que la frecuencia de hipoglucemia y la ganancia de peso se incrementan. La mejor región para la administración de insulina es la abdominal, donde se absorbe con menores variaciones: 2 cm por fuera de la cicatriz umbilical, y con una secuencia de aplicación en el sentido de las manecillas del reloj para evitar degeneración grasa a largo plazo. También se puede utilizar la zona anterior y lateral de los muslos, la parte posterior del brazo y la zona superior de la región glútea.

La medición de la glucemia posprandial a las 2 horas es el mejor parámetro para hacer los ajustes de dosis, que se realizan en pasos de 2 UI cuando en dos ocasiones seguidas se encuentre hiperglucemia o hipoglucemia a la misma hora del día (incrementar o disminuir 2 UI respecto a la dosis de insulina aplicada antes de medir la glucemia) [1, 5, 7].

Este esquema de tratamiento con dosis múltiples es válido para cualquier tipo de DM (tabla 1).

Si se emplea el tratamiento intensivo convencional, la insulina rápida se deberá administrar 30 minutos antes de la ingestión de alimentos. No será así con los análogos de insulina rápida pues el inicio de su acción es en menor tiempo (30-50 minutos en la insulina rápida convencional frente a 5-15 minutos en los análogos) [1, 5, 7].

Para evaluar el control metabólico será necesario realizar análisis de glucemia en ayunas, 2 horas después de la ingestión de alimentos y antes de acostarse. La disponibilidad de glucómetros facilitaría el monitoreo de la glucemia. En su defecto, se realizarán perfiles glucémicos por el laboratorio clínico, mientras el paciente esté hospitalizado. La glucosuria servirá de guía para el manejo de la insulina si previamente no hay complicaciones como vejiga neurogénica e insuficiencia renal crónica. La posibilidad para determinar HbA1c o fructosamina, y glucemia en ayunas y posprandial (que brinda información inmediata), sería óptimo para el manejo del control metabólico en el paciente diabético [1, 5, 7, 17, 18]. En particular, la HbA1c avarará el control durante un período de 12 semanas, mientras que la fructosamina refleja promedios de glucemia de 2 a 3 semanas y está recomendada en personas que no puedan realizarse la HbA1c (por ejemplo, con hemoglobinopatías).

Los medicamentos orales reguladores de la glucemia no son recomendables durante el tratamiento de

7. Instituto Nacional de Endocrinología. Manual de organización y procedimientos de la Clínica del Pie Diabético. Ministerio de Salud Pública, Cuba, 2009.

8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):S13-6.

9. Skyler J. Diabetic complications: the importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:243-54.

10. MINSAP. Programa nacional de diabetes mellitus. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/diabetes/programa_nacional_de_diabetes.pdf. (Consultado: 9 de mayo de 2010).

11. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86

12. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.

13. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-4.

14. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.

15. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-9.

16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Med J* 2000;321:405-23.

17. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (ACCORD). *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. (ADVANCE). *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

Tabla 1. Ejemplo de esquema de tratamiento con múltiples dosis de insulina

Esquema	Desayuno	Almuerzo	Cena	10:00 p.m.
Tratamiento intensivo convencional	Rápida 20% de la dosis total	Rápida 30% de la dosis total	Rápida 30% de la dosis total	NPH 20% de la dosis total

esta afección, pues no aseguran el mejor control glucémico en los pacientes [1]. Además, el uso de metformina podría provocar complicaciones más graves. En el caso de pacientes que rechacen el tratamiento con múltiples dosis de insulina, podría intentarse utilizar el tratamiento convencional con dos dosis de insulina intermedia NPH (2/3 de la dosis total antes del desayuno y 1/3 a las 10:00 p.m.). De existir una dislipoproteinemia u otras comorbilidades como hipertensión arterial o nefropatía, se impondrá el tratamiento correspondiente [1, 5, 7, 17, 18].

Los profesionales de la salud deben transmitir educación terapéutica a las personas con pie diabético, junto a los cuidados médicos sostenidos, pues el éxito del tratamiento dependerá en gran medida de ambos aspectos. Educación y cuidados siempre deben estar unidos.

¿Cuáles son las metas de control glucémico en personas con úlceras del pie diabético que están en tratamiento con Heberprot-P?

Las metas de control glucémico para las personas con úlceras del pie diabético bajo tratamiento no difieren de las recomendadas para la población diabética en general y se exponen en la tabla 2. Se basan en los valores de HbA1c, que correlacionan bien con los valores glucémicos, aunque alcanzar niveles de corte pre y posprandiales es complejo [19-22]. La hiperglucemia tanto pre como posprandial contribuye a elevar la HbA1c, que es un buen predictor de complicaciones microvasculares y macrovasculares, tomando como punto de corte los valores cercanos al 7%, según los resultados de grandes ECA como el UKPDS [16, 23, 24]. El principal efecto adverso fue el incremento de episodios de hipoglucemia grave, por lo que se recomienda la individualización de los objetivos glucémicos.

Las guías consultadas coinciden en señalar objetivos de HbA1c inferiores al 7% como orientativos [8, 25-28]. Basándose en las recomendaciones de la Asociación Americana de la Diabetes [24], la Organización Mundial de la Salud [25] y la Asociación Latinoamericana de Diabetes [27], se decidió establecer valores de control glucémico bueno, aceptable y malo para las glucemias pre y posprandial y la HbA1c.

Tabla 2. Metas para los parámetros de control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Nivel	Buen control	Control aceptable	Mal control
HbA1c (%)	< 7	7 - 7.9	≥ 8
Glucemia de ayuno			
mmol/L	4.0 - 5.6	5.6 - 6.9	≥ 10.0
mg/dL	72 - 110	110 - 125	≥ 180
Glucemia 2 horas posprandial			
mmol/L	5.6 - 7.8	7.8 - 9.9	≥ 10.0
mg/dL	110 - 140	140 - 179	≥ 180

En el paciente con úlcera del pie diabético tratado con Heberprot-P se deben establecer metas de buen control glucémico, para asegurar la efectividad del medicamento y disminuir la aparición de eventos adversos. Si existe un elevado riesgo de hipoglucemias (ancianos, insuficiencia renal o hepática, enfermedad cardiovascular, entre otros), se ajustarán las dosis de insulina para lograr metas de control glucémico aceptable.

Una vez que el paciente logre el cierre de las lesiones ulcerosas, se puede volver al tratamiento para el control de la diabetes inicial, con reajuste de las dosis del medicamento y siempre bajo un estricto seguimiento de los valores de glucemia pre y posprandial.

Conclusiones

Dada la discapacidad que provocan las lesiones ulcerosas en los pies de los pacientes con diabetes mellitus, la actividad médica enfocada hacia la prevención y detección temprana de esta afección, adquiere una importancia vital. Una vez diagnosticada, se impone la intervención de un equipo multidisciplinario que oriente no solo la cura de la lesión y la imposición del mejor tratamiento específico, sino también hacia el control óptimo de la diabetes y de otras comorbilidades en el paciente. En este sentido, se ha demostrado la importancia de lograr metas de buen control glucémico mediante el uso de múltiples dosis de insulina de forma individualizada durante el tratamiento con Heberprot-P. Así mismo, la educación terapéutica orientada a lograr el adecuado control metabólico y evitar la aparición o recaída de futuras lesiones ulcerosas se convierte en piedra angular del seguimiento de estos pacientes.

19. Nathan DM, Kuenen J, Borg J, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8.

20. Alvarez E, González TM, Cabrera E, Conesa AI, Parlá J, González EA. Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones. *Rev Cubana Endocrinol* 2009;20(3):141-51.

21. Qaseem A, Vijan S, Snow V, Cross JT, Weiss KB, Owens DK. Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: The optimal hemoglobin A1 targets. A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2007;147:417-22.

22. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma

glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.

23. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliari L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002;106:1211-8.

24. American Diabetes Association. Post-prandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2001;24:775-8.

25. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y mane-

jo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Rev Asoc Latinoam Diab* 2000; Supl.1, Ed. Extraordinaria.

26. NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.

27. WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99.2

28. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.

Recibido en agosto de 2010. Aprobado en septiembre de 2010.