

Técnica no quirúrgica pero eficaz para el tratamiento del pie diabético

✉ Reinaldo Martínez¹, Eduardo Montano², Dachel Pérez³, Omaid Torres¹, Juan F Tejera¹, Lorenzo González¹

¹Hospital Julio Trigo López
Calzada de Bejucal Km 7½, La Esperanza, Arroyo Naranjo, La Habana, Cuba

²Hospital Psiquiátrico Isidro de Armas
10 de Octubre, La Habana, Cuba

³Servicio de Angiología. Hospital Julio Trigo López
Arroyo Naranjo. La Habana, Cuba
E-mail: reimartinez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Una porción creciente de pacientes con úlceras del pie diabético (UPD) no responden favorablemente a los tratamientos habituales, lo que como resultado ocasiona la amputación parcial o total de una extremidad. Las UPD son un problema de salud que comprometen a diferentes especialidades médicas; en especial la Angiología y la Endocrinología. En el mercado no existen productos para el tratamiento de las úlceras grados 3 y 4, según la clasificación de Wagner, ni para úlceras extensas o con aspecto isquémico. Se efectuó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo en 45 pacientes ingresados en el servicio de Angiología del hospital Julio Trigo López, con diagnóstico de UPD, desde enero a junio de 2010. Este reporte de casos aborda las evidencias clínicas de un caso y los resultados relevantes en 45 pacientes tratados con Heberprot-P, como una herramienta más en manos expertas para el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad. El objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de la administración intralesional del Heberprot-P, en las UPD. Se concluyó que el Heberprot-P está contribuyendo a la mejoría de la calidad de vida y a disminuir las amputaciones en estos pacientes.

Palabras clave: Úlcera del pie diabético, amputación, Heberprot-P

Biotecnología Aplicada 2010;27:116-119

ABSTRACT

Non-surgical technique but effective for treatment of diabetic foot. An increasing portion of diabetic foot ulcer (DFU) patients does not positively responds to common treatments, resulting in partial or complete amputation of the affected limb. DFUs become a health problem, involving several medical specialties, especially Angiology and Endocrinology. There are no products available in the market to treat Wagner grade 3 and 4 ulcers, neither extensive, nor ischemic ulcers. For this purpose, an observational, descriptive, longitudinal and prospective study was carried out to evaluate the therapeutic response of DFU patients who were admitted at the angiology service of the General Teaching Hospital Julio Trigo, from January to June 2010. This report also shows clinical evidences of a representative case, and results achieved in 45 patients who were treated with Heberprot-P. This product becomes a valuable tool in expertise hands for treating patients suffering from that condition. The study was aimed to evaluate the efficacy and safety of the intralesional administration of Heberprot-P in DFUs. It was demonstrated that Heberprot-P improves the quality of life and decrease the amputation rates among these patients..

Keywords: Diabetic foot ulcer, amputation, Heberprot-P

Introducción

Según estimados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en estos momentos en el mundo hay 177 millones de enfermos con diabetes mellitus (DM), de los cuales el 90% son diabéticos tipo 2 y se pronostica que en el año 2030 esta enfermedad afecte a 370 millones de personas, lo que constituye un gran impacto para los sistemas de salud [1, 2].

En Cuba, la tasa de dispensarizados por DM en el año 2006 fue de 33.3 x 1000 habitantes [3], en España se estima que entre un 10 y 15% de la población tiene la enfermedad [4], en el resto de la Unión Europea la prevalencia se calcula en 7.5% del total de la población. En Estados Unidos de América aproximadamente 17.7 millones de personas tienen DM, mientras que en la India y China se calcula que 31.7 y 20.8 millones de personas padecen de la enfermedad [5].

Entre sus complicaciones más temidas está el pie diabético; afección compleja, definida por la Sociedad Española de Angiología como “una alteración

clínica de base etiopatogénica neuropática inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que confluyen factores predisponentes (neuropatía, artropatía), desencadenantes (traumatismos externos o internos por las deformidades óseas) y agravantes (arteriopatía e infección), que provocan la lesión o úlcera del pie diabético (UPD)” [6].

La UPD es una complicación frecuente en pacientes diabéticos, con una incidencia anual en todo el mundo de alrededor de un 2% y una prevalencia entre 2 y 10% según la región [7]. Se estima que un 15% de los pacientes con diabetes desarrollarán úlceras en algún momento de su vida; y se afectan con mayor frecuencia los pacientes entre 45 y 65 años de edad [8]. Del 10 al 30% de los pacientes con úlceras requerirán a una amputación [9]. La presencia de infección favorece este evento y se ha reportado que aproximadamente el 60% de las amputaciones se de-

1. Wild S, Rogli G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047-53.

2. Venny C, González B, Lanfranchi G, Hervy MP. Impact du diabète chez lesujeta ge prise en charge et traitement de l'hyperglycemie. *Soins Geret* 2009; 76(1):18-21.

3. Anuario estadístico de Salud 2006. Ministerio de Salud Pública, Cuba.

4. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:657-70.

5. Delgado E. Epidemiología del pie diabético. *ReES* 2007;7(2):55-8.

ben a úlceras infectadas [10]. Entre el 50 y 60% de los pacientes a los que se les practica una amputación de miembros inferiores, mueren a los 5 años posteriores [11]. La incidencia de arteriopatía en las extremidades inferiores en el momento del diagnóstico de la DM es, en términos globales, del 8 al 10%, que aumenta con el tiempo de evolución de la DM hasta situarse a los 10 años cerca del 15% y a los 20 años de evolución cerca del 50% [12].

El impacto del coste de la DM en un país dependerá de la prevalencia de esta enfermedad y de la incidencia de sus complicaciones crónicas. Más de un millón de amputaciones en el mundo serán por esta causa, al no existir ningún medicamento para la cicatrización de las úlceras grandes y complejas [13]. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba, desarrolló un medicamento basado en el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (EGF-hr), denominado Heberprot-P [14], cuya aplicación en Cuba y en Venezuela es extensa. En este reporte se muestran los resultados con esta nueva técnica, en pacientes con UPD. El objetivo es dar a conocer la eficacia y seguridad de la administración intralesional del Heberprot-P en UPD, basándonos en la localización, tipo de lesión y proceder utilizado, en relación con la respuesta terapéutica, y su impacto en la disminución del riesgo de amputación.

Materiales y métodos

El estudio fue observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo para evaluar la respuesta terapéutica de los pacientes con UPD que fueron sometidos a tratamiento con Heberprot-P, en el servicio de angiología del Hospital General Docente Julio Trigo López, en Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana, desde enero hasta junio de 2010.

Se efectuó con 45 pacientes con diagnóstico de UPD complicada a los cuales se les había planteado la posibilidad de una amputación total de la extremidad afectada, y estaban sometidos a tratamiento médico higiénico-dietético establecidos para estos casos (control metabólico con múltiples dosis de insulina, antibioticoterapia, procedimientos quirúrgicos menores, según la localización, tipo y extensión de la lesión). Inicialmente ingresados y según su mejoría clínica, de forma ambulatoria, con frecuencias diarias o días alternos, a todos se les administró Heberprot-P (25 y 75 µg) por vía intralesional y perilesional. Los grupos se determinaron de forma aleatoria. Del total de pacientes tratados, se seleccionó uno como estudio de caso con evidencias gráficas de su evolución (Figura).

El Heberprot-P es un producto liofilizado, estéril, de color blanco, libre de preservos, y diseñado para la administración intra y perilesional. Contiene factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, envasado en bulbos de 25 y 75 µg.

Una vez diluido en 5 mL de agua destilada, se procedió a la infiltración con aguja fina adecuada, comenzando por las zonas más profundas, hasta la periferia de la lesión, en pequeñas dosis. Siempre se tuvieron en cuenta las medidas antisépticas, para evitar cualquier infección.

El Heberprot-P se administró según la evolución de la lesión y el tiempo que requirió cada paciente hasta la granulación completa, la reducción del área de

la herida, y si no había infección o criterios para un proceder invasivo. A todos los pacientes se les administraron múltiples dosis de insulina de acción rápida e intermedia, se les indicaron los estudios necesarios para este tipo de tratamiento (hemograma con diferencial, hematocrito, eritrosedimentación, electrocardiograma, rayos x del pie, cultivo y antibiograma según criterio, hemoglobina glucosilada, doppler), y con su consentimiento informado del mismo, se fotografió la lesión al inicio y al final del tratamiento.

Los efectos adversos reportados se trataron en correspondencia con la intensidad y la gravedad (Tabla 1).

Datos generales del paciente seleccionado

Paciente E.L.F., sexo masculino, color de piel blanca, 43 años de edad, antecedentes patológicos personales: diabetes mellitus tipo 2, de dos años de evolución, se controla con 25 unidades de insulina lenta en única dosis en la mañana, posee obesidad moderada, con índice de masa corporal en 35 kg/m², hipertensión arterial sin tratamiento, asma bronquial de grado 3, que se controla con salbutamol.

Presentación del caso

Paciente que llega a la consulta de Angiología, en el hospital Julio Trigo López, de Ciudad de La Habana, el 9 de febrero de 2010, procedente de su casa y refiere que desde hacía varios días se había pinchado el pie derecho a través del zapato, y que su médico de familia le indicó tratamiento con penicilina rapilenta 1 bulbo intramuscular (i.m.) cada 12 horas y dipirona para la fiebre y el dolor. Hacía dos días que no podía dormir por el dolor que tenía en el pie lesionado, además tenía adormecido el otro pie, principalmente en las tardes.

Tras el examen físico se observó:

General: Temperatura corporal en 39.5 °C.

Miembro inferior derecho: Constatamos la presencia de un orificio de entrada a nivel de la cabeza del primer metatarsiano, con una cavidad inflamatoria con pus en su interior, salía secreción seropurulenta a través del orificio, había edema que se extendía hasta el tercio medio de la pierna, calor local, dolor a la palpación y movilización del pie. Se detectaron los pulsos arteriales periféricos (femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio) en ambos miembros inferiores, y particularmente en el pedio se detectó bajo en ambos miembros.

Neurológico: disminución de la sensibilidad superficial.

Complementarios de urgencia:

Glicemia: 17.5 mmol/L

Hemoglobina: 111 g/L

Leucograma:

Leucocitos: 13.7 x 10⁹/L

Diferencial: P 0.86; L 0.10; M 0.04

Tabla 1. Eventos adversos

Evento adverso	Intensidad	Conducta terapéutica propuesta
Ardor y dolor	Ligera-Moderada	Dipirona (600 mg) 1 g i.m.
Tiritona y escalofríos	Ligera-Moderada	Difenhidramina (20 mg) i.m.
	Severa	Hidrocortisona (1 g) EV + Hidratación parenteral
Otros menos frecuentes	-	Según sintomatología

6. Marinello J, Blanes JI, Escudero JR, Ibáñez V, Rodríguez J. Consenso sobre pie diabético. *Angiología* 1997;49(5):193-230.

7. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. Diabetic foot disorders: A clinical practice guideline (2006 revision). *J of Foot & Ankle Surg* 2006;39 Suppl 5:S1-S66.

8. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med* 1996;13 Suppl 1:6-11.

9. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 2:S104-14.

10. Dinh TL, Veves A. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2005;4(3):154-9.

11. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2002;15(5):595-603.

12. Marinello J., Carreño P, Estadella B. Capítulo VI. Procedimientos diagnósticos en el pie diabético. En: *Tratamiento de Pie Diabético*, Ed. Jarpyo, Barcelona 2002; p. 71-83.

13. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soringuer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* 2007;129:352-5.

14. Heberprot-P - Atención integral al paciente con pie diabético + Heberprot-P (sitio web). Disponible en: <http://heberprot-p.cigb.edu.cu/> (Consultado: 30 de agosto de 2010).

Radiológico: rayos x del pie derecho anterior, posterior y lateral. No se observan signos de gas en partes blandas, osteomielitis, ni osteolisis.

Electrocardiograma: normal.

Diagnóstico

Diabetes mellitus complicada.

Pie diabético neuroinfeccioso (absceso), grado 3, según Wagner.

Procedimiento general, adaptado a las particularidades de cada paciente

- Ingreso de urgencia en servicio de Angiología.
- Complementarios de urgencia.
- Cirugía de urgencia: Paciente en decúbito supino, al que se administró anestesia local en la corona supramaleolar. Los nervios del pie se bloquearon con lidocaína s/p. El pie y la pierna se desinfectaron con alcohol yodado o timerosal. Con bisturí # 21 se incidió el absceso a nivel de la cabeza del primer metatarsiano. Se drenó el contenido del absceso y se desbridó el tejido esfacelado con tijera de meserbaum hasta muy cerca del periostio, tratando de no exponer la cápsula articular. Se reseco el tendón flexor esfacelado del primer dedo. Se destechó la flictena del dorso del pie, por lo que una zona y las fibras tendinosas del extensor del primer dedo quedaron sin úlcera. Se conservó el resto del pie, donde hubo buen sangrado. Se limpió con solución yodada toda la lesión residual, y se realizó hemostasia. Se aplicó yodo povidona al 10%. Se ocluyó con apósito de algodón y se cubrió la zona con vendaje de gasa.
- Control metabólico: Siempre se debe suministrar insulina al paciente. Esta se puede fraccionar en 4 dosis de insulina de acción rápida e intermedia, según el esquema combinado de insulina de acción rápida (20% antes del desayuno, 30% antes de almuerzo, 30% antes de la comida) e insulina de acción intermedia (20% a las 10:00 p.m.).
- Tomando como referencia la dosis total de insulina que se administra el paciente, para seguir según el resultado del Benedict antes del desayuno, almuerzo, comida y a las 10 de la noche para el control metabólico y poder ajustar el tratamiento en correspondencia con las necesidades de insulina del paciente.
- Antibióticos de amplio espectro de forma empírica o según la política de antibióticos del servicio, generalmente se comenzó con cefalosporina de primera generación asociada con metronidazol por vía endovenosa en ciclos de 10 días, y se ajustó según evolución del paciente o los resultados del cultivo y el antibiograma.
- Ajuste del tratamiento habitual del paciente para las otras enfermedades de base.
- Complementarios indispensables para definir otras complicaciones asociadas.
- La administración del Heberprot-P por vía intraleSIONAL y perilesional, debe comenzar lo mas pronto posible, después del control de la infección.
- En un segundo tiempo quirúrgico se amputó el primer dedo por afección isquémica, y extensión de la sepsis a través del tendón extensor en el dorso del pie, continuó la aplicación del Heberprot-P.

Resultados y discusión

Atendiendo a la metodología solicitada de la aplicación del Heberprot-P en UPD, se presentan los principales resultados de la última etapa correspondiente a los primeros 6 meses del año 2010 (Tabla 2), y un caso clínico con evidencias gráficas (Figura).

Tratamiento aplicado

A partir del tercer día, cuando se observó escasa secreción serohemática, tejidos esfacelados que se resecan con pinza y tijera en la cura diaria en la sala de angiología, se empezó a aplicar la primera dosis de Heberprot-P (75 µg) por vía intra y perilesional en las zonas más profundas, y luego en la periferia previa desinfección con clorosodio. En cada cura se resecaron los esfacelos que iban quedando, y hubo una buena evolución clínica y control metabólico en el paciente. A los 15 días de tratamiento se da alta hospitalaria y seguimiento por consulta externa tres veces por semana, y continúa la aplicación del Heberprot-P.

En la séptima semana el paciente presenta una granulación en más del 70% del área desulcerada, con zonas epitelizadas y cicatrizadas, con pequeños espacios próximos a la cicatrización total, con buen control metabólico y buena estabilidad hemodinámica. Se le aplicaron 24 dosis del Heberprot-P.

Complementarios evolutivos: glicemia 7.2 mmol/L, hemoglobina 125 g/L, pérdida de peso de 8 kg en ocho semanas.

Se considera necesario incentivar a los médicos que se relacionan con pacientes diabéticos, a que incorporen el conocimiento de esta nueva técnica no quirúrgica para el tratamiento de las úlceras del pie diabético, ya que mientras más sean los interesados en extender la aplicación del Heberprot-P, habrá más pacientes beneficiados con una mejor calidad y condición de vida, al disminuir la incidencia de amputaciones.

Conclusiones

El Heberprot-P induce rápida y consistentemente el crecimiento de tejido de granulación útil y productiva, incluso en lesiones con aspecto isquémico. Los resultados de nuestro equipo de Angiología y Endocrinología del Hospital General Docente Julio Trigo

Tabla 2. Principales resultados de la aplicación del tratamiento con Heberprot-P en pacientes diabéticos con úlceras en los pies, durante los primeros 6 meses del año 2010

Variables		Dosis 25 µg	Dosis 75 µg	Total
Total de pacientes		22	23	45
Abandono del tratamiento		-	2	2
Siguieron el tratamiento		22	21	43
Granulación Completa	2-4 sem.	13	11	24
	4-6 sem.	6	8	14
	6-8 sem.	3	2	5
Curación completa	2-4 sem.	12	7	19
	4-6 sem.	8	10	18
	6-8 sem.	2	4	6
Eventos adversos		35	47	82
Hemoglobina glicosilada A1c (%)	6 ≤ A1c < 8	8	4	12
	8 ≤ A1c < 10	9	11	20
	10 ≤ A1c < 12	3	3	6
	12 ≤ A1c ≤ 14	2	3	5



Figura. Evolución de la úlcera en el pie del paciente diabético ELF. A) Presentación de la lesión el día del ingreso, en el servicio de Angiología del Hospital General Docente Julio Trigo López, de Ciudad de La Habana (9 de febrero del 2010). Se generó por trauma a nivel de la cabeza del primer dedo del miembro inferior derecho. B) Inicio del tratamiento con Heberprot-P el 12 de febrero del 2010. Luego de varias sesiones de tratamiento, la sepsis se extendió hacia el tercio inferior de la pierna, y hubo signos de isquemia a nivel del primer dedo, por lo que se le amputó, y se resecaron las fibras tendinosas esfaceladas. C) Cicatrización el 16 de abril del 2010. Se aplicaron intralesional y perilesionalmente 24 dosis de Heberprot-P (75 μ g). La lesión cicatrizó y la extremidad se conservó útil. Los efectos adversos que percibió este paciente fueron dolor, escalofríos y tiritonas, y cedieron con tratamiento.

López, de Ciudad de La Habana, demostraron que de 45 pacientes diagnosticados con úlcera del pie diabético y tratados con Heberprot-P en el primer semestre de 2010, más del 85% salvaron su extremidad de una amputación, y en el resto, por lo menos disminuyó el nivel de amputación propuesto inicialmente. La satis-

facción con el resultado del tratamiento fue buena. El paciente (estudio de caso) se reincorporó a su vida laboral, cambiaron su estilo de vida y alimentación no saludables con apoyo del equipo de trabajo del servicio de angiología y la supervisión oportuna del servicio de endocrinología del hospital.

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