

Impacto del Heberprot-P en el tratamiento de las úlceras del pie diabético

✉ Wilver Velázquez¹, Alfredo Valles², Walfrido Curbelo³

Hospital General Docente "Guillermo Domínguez López"
Puerto Padre, Las Tunas, Cuba
E-mail: fe.tunas@infomed.sld.cu

RESUMEN

El factor de crecimiento epidérmico humano (FCEH) obtenido con tecnología recombinante en su formulación Heberprot-P de 75 µg puede estimular la granulación y cicatrización en distintos tejidos. El objetivo fundamental de este trabajo investigativo fue evaluar el impacto de la administración intralesional del FCEH en úlceras de pie diabético (UPD), en pacientes tratados con esquema optimizado de insulina, para comprobar si facilitaba la granulación y cicatrización; y si al mismo tiempo disminuían las amputaciones. Se utilizó un método de intervención, evaluativo, longitudinal y prospectivo en 32 pacientes con diagnóstico de pie diabético, con criterios de inclusión (úlceras de grado 3 y 4, según la clasificación de Wagner, mayor de 18 años y voluntariedad del paciente con la firma del consentimiento informado). Se excluyeron los casos con úlceras con un área menor que 1 cm², enfermedades crónicas descompensadas: coma diabético, cardiopatía isquémica, IRCr (creatinina > 200 mmol/L, oligoanuria, y antecedentes o sospecha de enfermedades malignas). El Heberprot-P se aplicó 3 veces por semana de forma intralesional. La granulación como la cicatrización de las lesiones se lograron en el 90.62%, en un término promedio de 46.5 días ± 8.9. La amputación solo fue necesaria en el 9.38% de los casos. Los eventos adversos más frecuente fueron el dolor, ardor y tiriteo. El esquema terapéutico de la administración intralesional del Heberprot-P puede completar el cierre, ser seguro y conveniente para sanar las úlceras del pie diabético avanzado. Representa una modalidad terapéutica singular para enfermedades críticas y discapacitantes.

Palabras clave: úlcera de pie diabético, Heberprot-P, clasificación de Wagner

Biotechnología Aplicada 2010;27:129-135

ABSTRACT

Impact of epidermal growth factor on the treatment of diabetic foot ulcers. Human Epidermal Growth Factor (hEGF), obtained through recombinant DNA technology and formulated as Heberprot-P at a dosage of 75 µg, can stimulate the granulation and cicatrization of different tissues. This work is aimed mainly at the evaluation of the impact of the intralesional administration of hEGF in diabetic foot ulcers (DFU) treated with the optimized insulin scheme, in terms of whether it facilitates granulation and cicatrization or decreases the number of amputations. An evaluative, longitudinal intervention method was applied in 32 patients with a diagnosis of Diabetic Foot that complied with the inclusion criteria (Wagner grade 3 and 4 ulcers, patient older than 18 years, signed informed consent form), excluding cases where ulcer area was smaller than 1 cm² or there were decompensated chronic diseases: diabetic coma, ischemic cardiopathy, CRI (creatinine > 200 mmol/L, oligoanuria and antecedents or suspicions of malignant disease) and applying the treatment intralesionally, thrice per week. Both granulation and cicatrization of the lesions were achieved in 90.62% of the cases in an average time of 46.5 days ± 8.9. Amputation was necessary only in 9.38% of the cases. The most frequent adverse events were pain, burning sensations, and shivering. The therapeutic scheme of intralesional administration of Heberprot-P can complete lesion closure and is a convenient and safe alternative in the treatment of advanced diabetic foot ulcers, constituting a unique therapeutic modality for a critical and incapacitating disease.

Keywords: diabetic foot ulcer, Heberprot-P, Wagner classification

Introducción

La diabetes mellitus es el principal factor de riesgo no traumático para la amputación de miembros inferiores. Se ha estimado que en Cuba se les realiza a cerca de 1000 personas cada año. Los problemas de cicatrización de las heridas tienen una importancia clínica máxima y su costo económico alcanza los miles de millones de dólares por año [1].

La úlcera de pie diabético (UPD) es una complicación significativa de la diabetes mellitus. Su incidencia anual es del 10% en todos los que presentan esta enfermedad, la cual se eleva entre 5 y 7.5% en los que presentan neuropatía periférica. Se estima que el 15% de los diabéticos desarrollará úlceras en algún momento de su vida y que entre el 10 y 30% de ellos progresará a una amputación. La presencia de

infecciones es un factor contribuyente importante en este evento. Se ha reportado que aproximadamente el 60% de las amputaciones están precedidas por úlceras infestadas. A los 5 años de practicada una amputación de los miembros inferiores, mueren del 50 al 60% de los pacientes [1, 2].

Uno de los padecimientos más comunes relacionados con los problemas de cicatrización, lo constituye esta penosa enfermedad. Los diabéticos se ven afectados por una alta incidencia de alteración sistémica endotelial, deficientes defensas antibacterianas y una débil maquinaria de reparación de tejidos. La combinación de estos factores resulta en una elevada incidencia de amputaciones de miembros inferiores en la población. Los pilares de la terapia de heridas en

1. Perich AP, González RM, Valdés E, Aranz MC. Desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada: Seguimiento de 18 años. *Rev Cubana Endocrinol* 2002; 13(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532002000200002&lng=en (Consultado: 18 de agosto de 2010).

los diabéticos son el cuidado meticuloso de la lesión y la revascularización cuando sea posible. A menudo estas intervenciones son inefectivas, y finalmente es inevitable la amputación [3-6].

La reparación de tejidos necesita la interacción coordinada de numerosos tipos celulares en los procesos de inflamación, la deposición de la matriz y la remodelación, que restauran la continuidad y la arquitectura de un defecto cutáneo o visceral [7, 8].

Los factores de crecimientos incluyendo el epidérmico, constituyen la más amplia población de mensajeros solubles que regula finamente la compleja red de procesos durante la reparación de tejidos. Los mecanismos mediante los cuales la DM impide la reparación de tejidos aún se investigan [9]. Evidencias convergentes sugieren un déficit en la producción de diferentes factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF, siglas en inglés), como el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF, siglas en inglés), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, siglas en inglés), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, siglas en inglés) [10, 11].

El receptor de EGF se ha identificado como diana de precursores de los productos avanzados de la glicosilación, como el glioxal (GO) y el metilglioxal (MGO), en una forma dependiente del tiempo y la dosis, que conduce a la supresión de la autofosforilación del receptor y de su subsiguiente activación. El déficit de EGF en la diabetes mellitus conduce a (1) afectación de la funcionalidad de los fibroblastos, con limitada formación, maduración y remodelación de la matriz extracelular; (2) escasa población de miofibroblastos con contracción insignificante de la herida; (3) respuesta angiogénica limitada o fallida. Todos estos factores convergen para inducir un fenotipo de cronicación de la herida con interrupción significativa del proceso de cicatrización [4, 6, 12].

El EGF estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales de vasos, lo cual contribuye a sus propiedades cicatrizantes [13]. En estudios clínicos previos, en fase I y II en pacientes con UPD, se ha evidenciado que la administración intralesional de Heberprot-P 75 µg (EGF) estimula la cicatrización, y como resultado, la formación de un tejido de granulación útil en el lecho de las úlceras, que permite el cierre por segunda intención o mediante injerto de piel. Este efecto se asocia a una reducción del riesgo de amputación [4]. Tales resultados fundamentan la necesidad de introducir la administración exógena de factores de crecimiento como una terapia instrumental para mejorar y mantener el proceso de cicatrización en esta población particular de pacientes. La "terapia de reposición" de factores de crecimiento ha incluido la liberación tópica de EGF humano recombinante [5].

El riesgo de que un enfermo diabético sufra una amputación menor y/o mayor en la extremidad inferior es muy elevado con respecto a la población no diabética [14]. Numerosos estudios aseveran que la incidencia acumulativa de amputaciones en la población a la que se diagnostica la DM antes de los 30 años y con una evolución de más de diez, supera el 5% en la DM tipo I y el 7% en la DM tipo II [15, 16]. Cuando un enfermo diabético desarrolla una úlcera en el pie, en prin-

cipio tiene limitadas probabilidades de cicatrizar con facilidad; más de infectarse, que la infección difunda y que, con relativa facilidad, conduzca a una gangrena que finalmente suponga la amputación [17].

Se han utilizado distintos modelos de tratamiento en las lesiones del PD, tanto preventivos, médicos y quirúrgicos, aunque aún hoy no han logrado reducir las mutilaciones, sobre todo en pacientes con úlceras grado 3 y 4, según la clasificación de Wagner: úlceras profundas abscedadas y con osteomielitis, y gangrena delimitada de un dedo o del pie respectivamente. Continúa la búsqueda de alternativas que se aproximen a lograr este propósito. El déficit particularmente severo de EGF en la DM estimula y abre nuevos horizontes en lograr una mejor calidad de vida [18].

La posibilidad de contar con un nuevo producto cubano de biotecnología el Heberprot-P 75 µg, único en el mundo, desarrollado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba, por tecnología de AND recombinante, al insertar el gen humano del EGF en la *Saccharomyces cerevisiae*, facilitará que se aplique la dosis de 75 µg en tres sesiones por semanas por vía intralesional, hasta lograr una granulación o cicatrización útil de la lesión o alcance un máximo de 8 semanas de tratamiento.

El Heberprot-P 75 µg es un agente estimulante de la cicatrización y cito-protector, inyectable, presentado en forma de liofilizado en bulbos de vidrio, administrado por vía intralesional, que llevó a la hipótesis.

¿Puede el Heberprot-P 75 µg resolver la contradicción existente entre el déficit de factor de crecimiento epidérmico (EGF) del diabético y la disminución o ausencia de granulación y cicatrización de las úlceras de pie diabético, y al mismo tiempo disminuir el número de amputaciones de miembros inferiores en el Hospital General Docente "Guillermo Domínguez López", del Municipio de Puerto Padre, provincia Las Tunas?

Poder aplicar este fármaco en nuestro servicio, para cicatrizar las úlceras grado 3 y 4 de la clasificación de Wagner, permitió validar el impacto de esta técnica, como también identificar el comportamiento de las variables de estudio (edad, sexo, tipo de diabetes, tratamiento optimizado de insulina y grado que ocupa la lesión según la clasificación de Wagner), identificar los eventos adversos presentes en los pacientes, determinar la efectividad del Heberprot-P 75 µg en la proporción de pacientes que logran cierre completo y/o granulación completa de la lesión al final tratamiento, y evaluar el efecto en la reducción de amputación.

Materiales y métodos

Evaluar el impacto de la administración intralesional del Heberprot - P de 75 µg en las úlceras del pie diabético en término de granulación completa, cicatrización de la lesión y por ciento de salvación de miembro en los pacientes tratados.

Muestra: 32 pacientes con diagnóstico de pie diabético grado 3 y 4, según clasificación de Wagner.

Criterios de inclusión: úlceras de pie diabético grado 3 y 4 según Wagner, mayor de 18 años, y voluntariedad del paciente con la firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión: úlceras con un área menor de 1 cm², enfermedades crónicas descompensadas: coma

2. Berlanga J, Cibrian D, Guillén I, Freyre F, Alba JS, López-Saura P, et al. Methylglyoxal administration induces diabetes-like microvascular changes and perturbs the healing process of cutaneous wounds. Clin Sci (Lond) 2005;109(1):83-95.

3. Zaulyanov L, Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. Clin Interv Aging 2007; 2(1):93-8.

4. Berlanga J, Prats P, Remírez D, González R, López-Saura P, Aguiar J, et al. Prophylactic use of epidermal growth factor reduces ischemia/reperfusion intestinal damage. Am J Pathology 2002 Aug; 161(2):373-9.

5. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity ulcers. Plast Reconstr Surg 2006;117(7 Suppl):1435-95.

6. Mansbridge JN, Liu K, Pinney RE, Patch R, Ratcliffe A, Naughton GK. Growth factors secreted by fibroblasts: role in healing diabetic foot ulcers. Diabetes Obes Metab 1999;1:265-79.

7. Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. Am Fam Phys 1998;57:1325-32, 1337-8.

8. Boulton AJM, Betts RP, Franks CI, Newrick PG, Ward JD, Duckworth T. Abnormalities of foot pressure in early diabetic neuropathy. Diabet Med 1987;4:225-8.

9. American Diabetes Association. Standard of Medical Care for Patients with diabetes Mellitus. Position statements. Diabetes Care 1998;21:s23-s31.

10. Takehara K. Growth regulation of skin fibroblasts. J Dermatol Sci 2000;24(Suppl 1):S70-7.

11. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors and proteases in acute and chronic wounds. Wound Repair Regen 1996;4(4):411-20.

12. Spencer S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. Cochrane database Syst Rev 2005;3:CD002302.

13. Portero-Otín M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Ruiz MC, Prat J, Salvayre R, et al. Advanced glycation end product precursors impair epidermal growth factor receptor signaling. Diabetes 2002;51:1535-42.

14. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1997.

15. Foot Care in Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21(Suppl 1).

16. Aragón J, Ortiz P, Hernández M. El pie diabético: resultados de nuestra experiencia. Atención Primaria 1998;22:360.

17. Aragón FJ, Hernández MJ, Daniel JM, Ortiz PP. El pie diabético: claves para un diagnóstico y tratamiento adecuados. FOMECO 2000;8:10-25.

diabético, cardiopatía isquémica, IRCr (creatinina > 200 mmol/L, oligoanuria, y antecedentes o sospecha de enfermedades malignas).

Posología y modo de administración: el Heberprot-P se utilizó además del cuidado adecuado de la úlcera del pie diabético, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión, las curas sistemáticas. Se administró a razón de 75 µg, diluido en 5 mL de agua para inyección, tres veces por semana, por vía perilesional e intralesional. Su administración se mantuvo hasta que se logró granulación completa de la lesión, o se alcanzara un máximo de 8 semanas de tratamiento. Las infiltraciones se hicieron después de las curas de las lesiones, en los bordes de la úlcera, con aguja 26 G x ½” y en el caso de lesiones profundas, se utilizaron agujas 24 G x 1½”. Se infiltraron primero las zonas más limpias de las lesiones, cambiando de agujas en los diferentes sitios de punción con el fin de evitar la transmisión de sepsis de un sitio a otro, y luego se cubrió la lesión con un apósito de gasa humedecido en solución salina que mantuviera el ambiente húmedo y limpio. Se tuvo en cuenta que en el plazo de tres semanas de tratamiento continuado no existiera formación de tejido de granulación útil que cubriera toda la extensión de la úlcera, se evaluó el tratamiento y otros factores que pudieran dificultar la cicatrización; entre ellos la osteomielitis, la infección local y el descontrol metabólico.

Variables de estudio: edad, sexo, tipo de diabetes, control optimizado con insulina, clasificación de pie diabético según Wagner, eventos adversos, proporción en que se logró cicatrización o granulación de la lesión, y amputados.

Procesamiento estadístico: historia clínica, expediente o formulario personal, consentimiento informado.

El procesamiento estadístico de la información fue mediante una calculadora y el empleo de una computadora Pentium III, con ambiente Windows XP, y los textos y las tablas se trabajaron con Word XP.

Objetivos:

1. Identificar las variables de control en cada paciente: edad, sexo, tipo de diabetes, clasificación de pie diabético según Wagner.
2. Identificar y caracterizar los eventos adversos en los pacientes tratados con Heberprot-P 75 µg.
3. Determinar la efectividad del Heberprot-P 75 µg en la proporción de pacientes que logran cierre completo y/o granulación completa de la lesión al final tratamiento.
4. Evaluar el impacto en la reducción del por ciento de amputación.

Resultados y discusión

La edad es un factor de riesgo no vulnerable en las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus, es directamente proporcional al número y severidad de las complicaciones (Tabla 1). En esta investigación se distribuye de la siguiente manera: el 49.99% son pacientes mayores de 70 años. Este es el grupo de más pacientes, datos que concuerdan con los reportados por otros autores [1, 9, 10], quienes señalan que es mayor la incidencia de enfermedades vasculares periféricas después de la séptima década de la vida, con

Tabla 1. Comportamiento de la diabetes mellitus según edad y sexo

| Rango de edad (años) | Sexo | | Total (%) |
|----------------------|--------------|---------------|------------|
| | Femenino (%) | Masculino (%) | |
| 40 - 50 | 2 (6.25) | 2 (6.25) | 4 (12.5) |
| 51 - 60 | 6 (18.75) | 1 (3.12) | 7 (21.87) |
| 61 - 70 | 2 (6.25) | 3 (9.37) | 5 (15.62) |
| > 70 | 9 (28.12) | 7 (21.87) | 16 (49.99) |
| Total | 19 (59.37) | 13 (40.61) | 32 (100) |

una tendencia al ascenso. En Cuba la diabetes mellitus tiene una distribución según el sexo que cobra importancia con respecto a su incidencia, no así en sus complicaciones, aspectos discutidos por muchos autores [2, 3, 10]. En el presente estudio predominó el sexo femenino en el 59.37% del total de casos tratados. Según Díaz y colaboradores, en Cuba hay aproximadamente dos y medias veces más mujeres diabéticas que hombres (17.3% vs. 7.7%). En otro estudio sobre angiopatías periféricas y pie diabético se plantea que siempre el número de mujeres es mayor al de los hombres [5].

Según el tipo de diabetes que presentaron los pacientes en el estudio, 31 de 32 pacientes (96.9%) correspondían al tipo 2 o insulino no dependiente (DMNID), a medida que han ido progresando los conocimientos sobre los factores etiológicos de la enfermedad, la lista de las distintas diabetes se ha ido ampliando; no obstante, y apartando a las de causas secundarias, en la práctica clínica se diferencian siempre dos tipos. La diabetes mellitus insulino dependiente (DMI) que se caracteriza por aparecer en general antes de los 30 años, con un inicio relativamente brusco, tiende a la cetosis y precisa rápidamente insulina, y la no insulino dependiente que suele afectar a personas obesas y mayores de 40 años, su presentación es a menudo solapada, puede controlarse con dieta por largo tiempo, y no requerir insulina [19].

La diferencia entre ambos tipos no es una cuestión de grados en el déficit insular, sino que existe una auténtica heterogeneidad patogénica; sin embargo, las complicaciones específicas ocurren con gran frecuencia en ambos tipos de diabetes [1, 4].

El interés básico de disponer de una clasificación clínica de los estadios en que cursa el PD responde, una parte, a la conveniencia de articular los protocolos terapéuticos adecuados y, por otra, a la necesidad de establecer su valor predictivo en cuanto a la cicatrización de la úlcera. En definitiva, y mediante un tratamiento razonado y específico para cada tipo de úlcera, se hace necesario conseguir mejores resultados en cuanto a la tasa de cicatrización y el porcentaje de amputaciones evitadas. La clasificación fisiopatológica diferencia entre la úlcera neuropática no isquémica (grado 3) y la úlcera de origen isquémico (grado 4), aunque frecuentemente hay una superposición de ambos parámetros. La más aceptada es la de Wagner (Meggit / Wagner) (Tabla 2), que valora tres parámetros: la profundidad de la úlcera, el grado de infección, y la presencia de gangrena [16].

Teniendo en cuenta esta clasificación, 10 pacientes (31.25%) presentaban lesiones de grado 3, y 22 (68.75%) de grado 4. Estas fueron las dos formas clí-

nicas de presensación incluidas para la selección de los pacientes que se les aplicaría el Heberprot-P a razón de 75 µg. Este último resultado se relaciona con el elevado componente isquémico del diabético, factor predictivo en el desenlace fatal de un miembro.

Los eventos adversos clínicos más frecuentes tras el uso del Heberprot-P 75 µg fueron el dolor, ardor en el sitio de inyección y tiriteos (Tabla 3), que coinciden con estudios en fase clínica, así como con otros factores de crecimientos de uso tópico como el Beclapernin. En estos años, el EGF se ha administrado también por otras vías para estimular la cicatrización de diferentes tipos de lesiones internas o periféricas. Una evaluación crítica de los estudios clínicos anteriormente citados, así como de los tratamientos con EGF en diferentes periodos, indica que el empleo de este factor de crecimiento en humanos es seguro, conclusión que es apoyada por numerosas pruebas toxicológicas preclínicas [4]. El EGF no es genotóxico ni mutagénico, según los resultados de evaluaciones internacionalmente validadas. Este no parece modificar la estabilidad epigenética celular. Su administración pudiera ser excepcionalmente útil en algunos procesos clínicos recalitrantes y/o afecciones críticas. Estos son los nichos en los que su aplicación se ajusta de forma apropiada a las consideraciones éticas y terapéuticas bajo el análisis del balance riesgo/beneficio en cada caso individual [4].

El efecto del factor de crecimiento epidérmico (FCE) ha sido ampliamente estudiado en el proceso de cicatrización. Los resultados de este trabajo muestran la contribución biológica del FCE en el campo de la reparación de tejidos y su perfil de seguridad: en el 90.6% de los pacientes se obtuvo un tejido de granulación útil en un promedio de 46.5 días ± 8.9, disminuyendo el índice de amputación a un 9.38% (Tabla 4), resultado que concuerda con estudios previos en fase preclínica y de ensayo clínico. Los resultados con respecto a la granulación y cicatrización de las úlceras con el uso del Heberprot-P 75 µg fue satisfactorio en ambos grupos de pacientes (Figuras 1-4). Este trabajo investigativo está inspirado en que este factor de crecimiento ha resultado ser clínicamente exitoso en la reparación de tejidos periféricos e internos que de otra forma habrían condicionado un pronóstico desfavorable para los pacientes.

El 49.9% de los pacientes tratados con el Heberprot-P 75 µg supera la séptima década de la vida, prevaleciendo el sexo femenino así como la diabetes mellitus tipo 2 en el 59.37% y 96.9%, respectivamente, los cuales constituyen al mismo tiempo factores predictivos en la aparición de lesiones en los pies del paciente diabético. El 68.25% de las úlceras se clasificaron como grado 4 según Wagner, resultado que se relaciona con el componente isquémico frecuente en estos pacientes.

El dolor, ardor y tiriteos prevalecieron como los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos de pacientes (grado 3 y 4 según Wagner), sin que se presentaran complicaciones graves que no resolvieran con el simple tratamiento sintomático.

La efectividad del Heberprot-P de 75 µg se demostró en el 90.62% de los pacientes que lograron granulación y cicatrización completa de la lesión al final del tratamiento en un plazo de 46.5 días ± 8.9.

Tabla 2. Clasificación del pie diabético según Wagner

| Grado | Denominación | Descripción |
|-------|------------------------------|--|
| 0 | Pie de riesgo | callos gruesos, deformidades óseas, dedos en garras, cabezas metatarsianas prominentes |
| 1 | Úlceras superficiales | destrucción total del espesor de la piel |
| 2 | Úlceras profundas | penetra en la piel, grasa, ligamentos, pero sin afectar huesos, infectada |
| 3 | Úlceras profundas abscedadas | necrosis limitada de dedos o del pie |
| 4 | Gangrena limitada | necrosis limitada de dedos o del pie |
| 5 | Gangrena extensa | necrosis de todo el pie, con efectos sistémicos |

El por ciento de amputación se redujo al 9.38.

Conclusiones

La administración intralesional del Heberprot-P® 75 µg resuelve la contradicción entre la pérdida de factor de crecimiento epidérmico y la cicatrización de las úlceras del pie diabético complicadas con infecciones. Esto permitió que granularan, cicatrizaran y disminuyera el número de amputaciones de los enfermos en el hospital Guillermo Domínguez López, de Puerto Padre, Provincia Las Tunas. El 68.25% de los pacientes clasificaron como grado 4 según Wagner, resultado que se relaciona con el componente isquémico frecuente en estos pacientes. La granulación y cicatrización se completó en el 90.62% de los pacientes al final del tratamiento en un plazo de 46.5 días ± 8.9. La amputación se redujo al 9.38%.

Recomendaciones

Alentar a las áreas de salud sobre la prioridad que constituye el pie diabético en su extensión.

Sistematizar el concepto de que esta afección puede ser una urgencia o una emergencia quirúrgica, y en caso de que sea precisa la amputación decidir en el menor tiempo posible, siguiendo un adecuado seguimiento multidisciplinario, el cual ha demostrado ser la forma más efectiva de tratar y prevenir las lesiones.

Incrementar los casos a incluir en el tratamiento con el Heberprot-P 75 µg con vistas a lograr una granulación precoz de las lesiones y disminuir al mismo tiempo el número de amputaciones por pie diabético.

18. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. A treatment-based classification system for assessment and care of the diabetic feet. *J Am Podiatr Med Assoc* 1996; 86: 311-316.

19. Marinelo J, Vlanes JJ, Escudero JR, Ibáñez V, Rodríguez J. *Tratado de Pie diabético*. Jarpyo Editores. España, 2006.

Tabla 3. Comportamiento según eventos adversos

| Eventos adversos | Grupo 1 Pie diabético G – III (%) | Grupo 2 Pie diabético G – IV (%) |
|------------------|---|--|
| Dolor | 61.53 | 56.90 |
| Ardor | 20.76 | 24.26 |
| Tiriteos* | 15.38 | 16.06 |
| Fiebre | 1.53 | 2.09 |
| Cefalea | 0.76 | 1.67 |

*Temblores que no guardan relación con causa neurológica.

Tabla 4. Comportamiento según respuesta obtenida

| | Pie diabético Grado III No. | Pie diabético Grado IV No. | Total No. | % |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------|-------|
| Granulación y curación completa de la lesión | 9 | 20 | 29 | 90.62 |
| Indicación de amputación | 1 | 2 | 3 | 9.38 |

Extender esta técnica a las áreas de salud donde se dispongan las condiciones óptimas para su adecuado

uso, así como adiestrar al personal seleccionado para su cumplimiento.

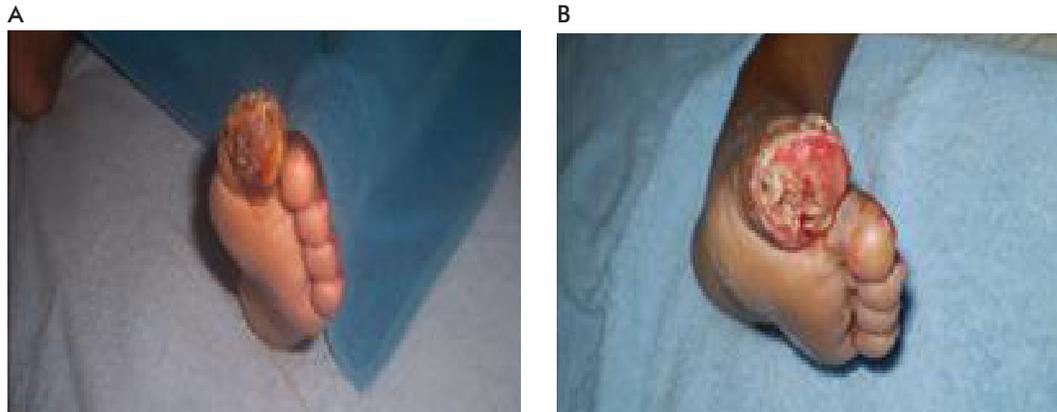


Figura 1. Caso clínico 1. A) Al ingreso. B) Después de la quinta aplicación.

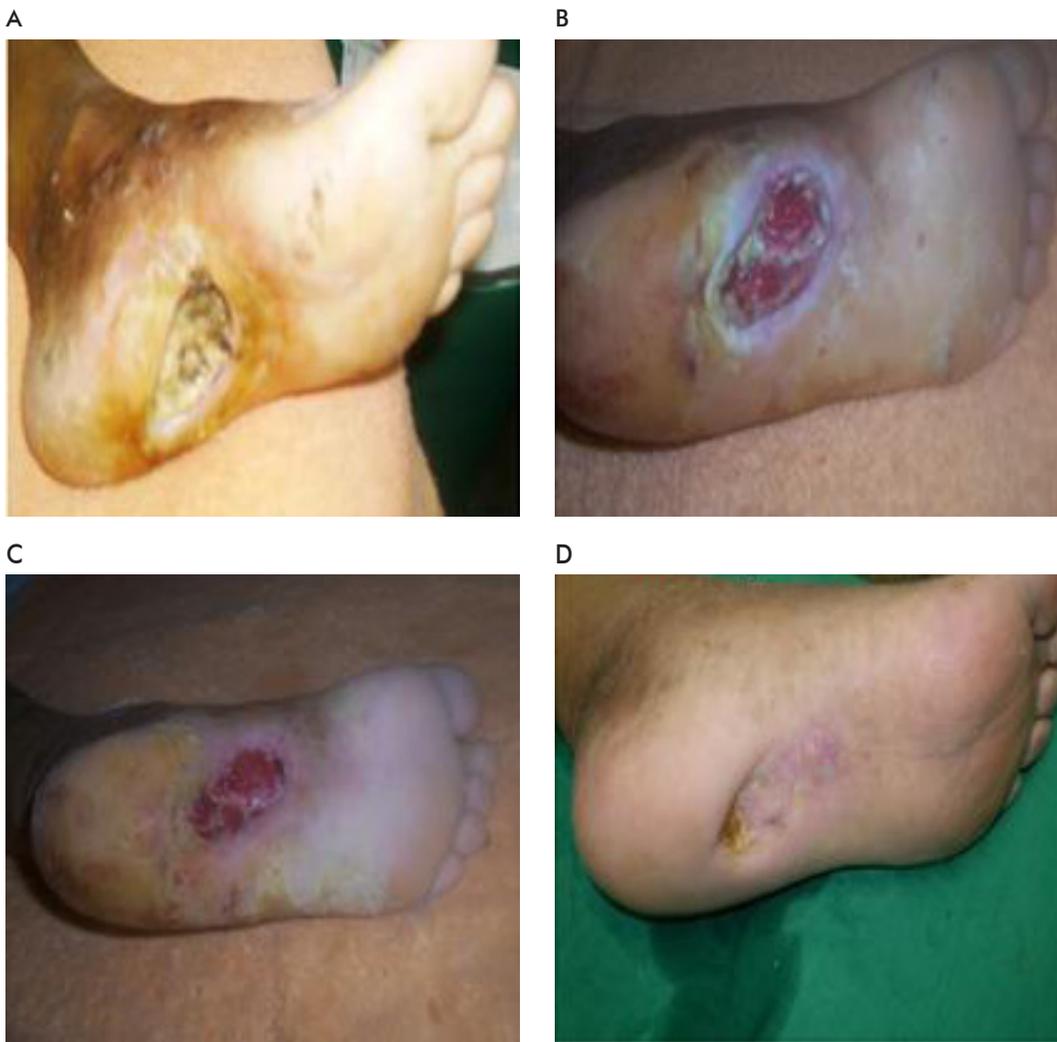


Figura 2. Caso clínico 2. A) Al ingreso; B) Después de 12 aplicaciones de Heberprot-P; C) Después de 16 aplicaciones de Heberprot-P y D) Cierre completo de la úlcera a los 92 días.



Figura 3. Caso clínico 3. A, B) Al ingreso, 15/4/2010. C, D) Primera aplicación de Heberprot-P con necreptomía (limpieza quirúrgica bajo anestesia), 30/4/2010. E, F) Tercera aplicación de Heberprot-P. G, H) Octava aplicación de Heberprot-P. I, J) A los cuatro meses.



Figura 4. Caso clínico 4. A, B) Al ingreso. C, D) Tercera aplicación de Heberprot-P. E, F) Quinta aplicación de Heberprot-P. G, H) Octava aplicación de Heberprot-P.

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