

¿Puede el Heberprot-P cambiar conceptos quirúrgicos en el pie diabético?

✉ José I Fernández-Montequín¹ y Llipsy Santiesteban²

¹Instituto de Angiología y cirugía vascular
Calzada del Cerro # 1551, CP 12 000, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba

²Hospital Hermanos Ameijeiras, Ciudad de La Habana, Cuba
E-mail: fdez_montequin@yahoo.es

RESUMEN

El estudio incluyó catorce pacientes que presentaban úlceras de pie diabético, con criterio de amputación de cierto grado, quienes dieron su consentimiento para ser tratados. Se les aplicó los cuidados médico-dietéticos e higiénicos tradicionales, de conjunto con la administración de Heberprot-P de vial de 75 µg mediante inyección intralesional en días alternos. En los casos se pudo inducir tejido de granulación útil. Todos los pacientes preservaron sus extremidades, independientemente del criterio de amputación previo al tratamiento.

Palabras clave: Heberprot-P, úlcera de pie diabético, concepto quirúrgico, Clasificación de Wagner

Biotecnología Aplicada 2010;27:159-164

ABSTRACT

Can Heberprot-P change the surgical concepts on treating diabetic foot? Fourteen patients having diabetic foot ulcers on their limbs and who received amputation criteria at certain degree were included in this study, giving their consent to be treated. They were subjected to traditional medical-dietary and hygienic medical care, together with injections of Heberprot-P of 75 µg per vial being administered intralesionally in alternate days. A useful granulation tissue was developed in all the cases. All the patients preserved their limbs, regardless of the previous amputation criteria, following the ambulatory treatment.

Keyword: Heberprot-P, diabetic foot ulcer, surgical concept, Wagner classification

Introducción

El pie diabético es en la actualidad, una causa prioritaria de incapacidades físico-motoras. Por tanto, es también un problema de salud importante para los sistemas sanitarios de todo país [1]. Si se conoce que el 60% de las amputaciones mayores ocurren en pacientes portadores de una enfermedad vascular, y que son diabéticos, este es un dato de extrema importancia. A partir de las lesiones, a veces pequeñas, como son las úlceras neurotróficas o mal perforante plantar, o traumas repetidos en los pies, que originan los abscesos, flegmones difusos o celulitis, complicados severamente en un 50% de las ocasiones por grados menos o más intensos de afecciones isquémicas, las consecuencias finales son la pérdida de los dedos, de segmentos irregulares de la anatomía del pie, o una amputación de una extremidad a nivel infra o supracondíleo. Todo ello, conlleva un alto estado de preocupación, provocado por el temor de llegar a la minusvalidez, además de estados depresivos a veces irreversibles, y a un nuevo problema para familiares y la comunidad.

La respuesta del médico cirujano ante estas eventualidades complicadas en un paciente diabético con un pie lesionado y clasificado generalmente en gradaciones de peligrosidad para la anatomía del pie, consiste en acciones quirúrgicas acordes con el daño anatómico presente al examen físico de la extremidad [2]. Las amputaciones menores se realizan ante úlceras necróticas, infectadas, o daños óseos presentes; las amputaciones mayores, como respuesta a lesiones osteomielíticas de calcáneos, o ante la exposición tendinosa. Estos son los planteamientos a pacientes y familiares, que en la mayoría de los casos los aceptan con resignación ante lo inevitable.

La búsqueda continua de soluciones médicas a las lesiones diversas de los pies del diabético, han llevado a tratar de buscar medidas para respuestas alentadoras y eficaces que hagan más felices a nuestros pacientes.

¿Cómo hacer para modificar estos criterios de amputaciones menores o mayores tan arraigados en los conceptos médicos, ante la presencia de un hueso o un tendón expuesto, una capsula ósea expuesta, o un dedo con una lesión fistulizada hasta la zona ósea?

Desde 1999, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Ciudad de La Habana, ha sintetizado un producto basado en una nepidermina, con la cual se tiene una vasta experiencia en el tratamiento del pie diabético. Ello se ha demostrado mediante ensayo clínico en cuatro fases de investigación paulatinas sobre más de 1 000 casos en diferentes países. El producto conocido comercialmente como Heberprot-P® [3], ha mostrado cifras estadísticamente significativas con más de un 85% de eficacia en los grupos de pacientes portadores de pie diabético, a los cuales se les ha administrado. No se conoce otro producto para el tratamiento de esta afección, con tales resultados.

El Heberprot-P es un producto liofilizado, estéril, de color blanco, libre de preservos, para la administración parenteral. Este producto contiene factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, en dosis de 75 µg/bulbo.

En estudios clínicos se han demostrado sus propiedades farmacológicas: 1) permite el establecimiento y consolidación de un tejido de granulación útil y productivo en pacientes diabéticos con dificultad para cicatrizar, incluida la angiogénesis en el sitio de la herida; 2) estimula la fase secretora dentro de la granu-

1. Wild S, Roglic 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. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366(9498):1719-24.

3. Heberprot-P - Atención integral al paciente con pie diabético + Heberprot-P (página web). Disponible en: <http://heberprot-p.cigb.edu.cu/> [Consultado: 24 de agosto de 2010].

lación, particularmente en pacientes neuropáticos en los que el tejido de granulación es habitualmente esfacelable; y 3) estimula la contracción de la herida y su remodelación. Estos procesos habitualmente resultan parcial o totalmente abolidos como complicación de la diabetes.

La aplicación del producto es intra y perilesional. Una vez diluido en 5 mL de agua destilada, se p

rocede a hacer la infiltración con aguja fina adecuada, introduciendo en las lesiones a una profundidad de 0.1 cm, e infiltrando entre 0.5 a 1 mL en cada sitio de inyección.

En el momento de la inoculación se deben establecer medidas de antisepsia, de modo que se evite que la infección se desarrolle.

Por ello, esta investigación pretende evaluar si la administración de Heberprot-P, en un grupo de pacientes diabéticos portadores de un pie diabético, podría evitar la amputación menor o mayor de los dedos o de la extremidad, ante la presencia de lesiones óseas o tendinosas de carácter grave.

Materiales y métodos

Para demostrar el objetivo de esta investigación, se tomaron 14 pacientes diabéticos portadores de diversas lesiones en sus extremidades, por cuya gravedad se les había indicado la amputación de la extremidad o la exéresis de una porción de esta. Los pacientes se sometieron al tratamiento médico-dietético e higiénico establecido para estos pacientes, y atendidos en la consulta de pie diabético del Hospital Carlos Arvelo, de Caracas. La asistencia fue diaria o en días alternos, según requiriera la gravedad del cuadro clínico.

El tratamiento se practicó de manera ambulatoria. A cada paciente se le practicaron los estudios e investigaciones normados para este tipo de terapia; siempre con su consentimiento para la aplicación del producto, el cual se aplicó siempre por solicitud del paciente, pues era la respuesta que buscaban ante la decisión de amputación.

Las lesiones que presentaban estos pacientes fueron:

- Lesión ulcerosa de más de 190 cm², que tomaba dorso y región plantar.
- Lesiones con exposición tendinosa y ósea.
- Úlcera isquémica del calcáneo.
- Reconstrucciones de un dedo con lesión ósea.
- Lesión ulceronecrotica de la región plantar y del calcáneo (más de 170 cm² de lesión).
- Hueso calcáneo osteomielítico.
- Mal perforante plantar con fractura ósea.

A todos los pacientes se les hicieron fotos antes y después del tratamiento.

Resultados

Lesión ulcerosa de más de 190 cm² que tomaba dorso y región plantar

Paciente APA de 57 años de edad (Figura 1), diabético insulino dependiente, clasificado con un componente isquémico, pues tenía ausencia del pulso pedio, y una tibial posterior en esa extremidad, presentaba una lesión extensa que tomaba la región plantar y dorso del pie. Las curaciones se le practicaban en días alternos. El tejido necrótico y esfacelado era retirado con bisturí y pinzas, sin utilizar otras sustancias, además del



Figura 1. Lesión del paciente APA, antes (A, B) y después (C, D) del tratamiento con Heberprot-P.

suerro fisiológico local. Recibió 18 aplicaciones de Heberprot-P, y en 51 días terminó el tratamiento.

El paciente había recibido indicación de una amputación supracondilea de su extremidad.

De acuerdo con patrones internacionales, la indicación era correcta, pues anatómicamente no era posible reconstruir su pie. Sin embargo, luego del tratamiento con Heberprot-P, se curó y cerró la úlcera y el paciente está reintegrado socialmente útil (Figura 1).

Lesiones con exposición ósea y tendinosa en pierna y pie en dos pacientes

Paciente MAV, de 49 años de edad que presentaba un mal perforante plantar como puerta de entrada de una bacteria gramnegativa, que le produjo abscesos en el dorso del pie derecho, necrosis tendinosa, de tejidos con exposición en el borde externo del hueso astrágalo, y parte del calcáneo. En el área externa de la pierna estaba expuesto el tendón flexor de la pierna y los músculos. A pesar de ser un pie diabético neuroinfeccioso, la destrucción de tejidos, la exposición ósea y de tendones, fundamentó la clasificación 4 de Wagner (Figura 2).

Se le practicaron curaciones quirúrgicas, con anestesia, con ingreso hospitalario. Una vez que se controló la infección, fue enviado a la consulta de pie diabético del Hospital Militar, para tratar de lograr la recuperación del miembro. A su llegada, el paciente traía las lesiones anteriormente expuestas. En forma ambulatoria, se procedió a practicar curaciones locales de debridamiento quirúrgico en todas las zonas expuestas. Se mantuvo con tratamiento higiénico-dietético y medicamentoso adecuado para las enfermedades de base, incluyendo la nefropatía que padecía.

Al paciente se le había planteado que podría recuperarse en 18 meses, lo cual no estimábamos posible por la presencia de tantas porciones anatómicas expuestas.

Además de la curación local indicada, se le hicieron infiltraciones locales de 75 µg de Heberprot-P, en el fondo de la lesión, y en los bordes del tejido para provocar granulación que cubriera el tendón y el hueso expuestos. Recibió 28 aplicaciones del Heberprot-P, y



Figura 2. Lesión del paciente MAV, antes (A) y después (B, C) del tratamiento con Heberprot-P.

se logró la granulación necesaria y la cobertura del área tendinosa en cuatro semanas. El paciente requirió tratamiento durante 52 días. Los valores de creatinina en sangre disminuyeron durante el período de aplicación del producto. Entre sus propiedades también es citoprotector.

Paciente LM, de 39 años de edad, insulinodependiente, ingresado en un servicio de cirugía, que presentaba una lesión que tomaba los dedos del pie, y estaba totalmente abscedada, por lo que le amputaron varios de ellos. Ante la indicación de amputar la extremidad, el paciente es llevado a la consulta del pie diabético de nuestro hospital como última oportunidad. Allí se inició su seguimiento, en forma ambulatoria. Al examen físico, se encontró abundante tejido necrótico, con exposición ósea y tendinosa en la base del primer dedo. El pulso tibial posterior ausente, por lo que el factor isquémico se evaluó como presente en este paciente. Se clasificó una úlcera Wagner 4, por la destrucción tisular que presentaba todo el antepié.

Las curaciones fueron intensivas, con debridamientos continuos en la lesión. El factor que más deprimía al paciente era lograr salvar su primer dedo; pues por la cápsula ósea y el tendón expuesto, otros facultativos habían vaticinado, la técnica de amputación, según las normas quirúrgicas establecidas. Con mucha paciencia, luego de 30 aplicaciones del producto Heberprot-P, se logró tejido de granulación útil que cubrió la cápsula del hueso del primer dedo del pie y su tendón flexor. Recibió tratamiento durante 60 días (Figura 3).

Entre los factores de riesgo de este paciente, además de la DM, estaba la drogadicción, lo cual no constituyó un factor de inhibición para la puesta en práctica del producto.

Paciente con úlcera isquémica del calcáneo

Paciente JRL, de 66 años de edad, con diabetes insulino-dependiente, acompañada por hipertensión arterial y un accidente vascular encefálico, dos años antes. Se encontraba en fase de rehabilitación y presentó una úlcera isquémica del calcáneo (Figura 4). Durante el tratamiento médico-quirúrgico, recibió dos curaciones quirúrgicas bajo anestesia para resear tejido esfacelado e isquémico de la zona talonaria. El hueso calcáneo estaba expuesto, por lo que se indicó la amputación de la pierna. El paciente no aceptó. Se trasladó a nuestro servicio, donde comenzó el tratamiento de forma am-



Figura 3. Lesión del paciente LM, antes (A, B) y después (C, D) del tratamiento con Heberprot-P.

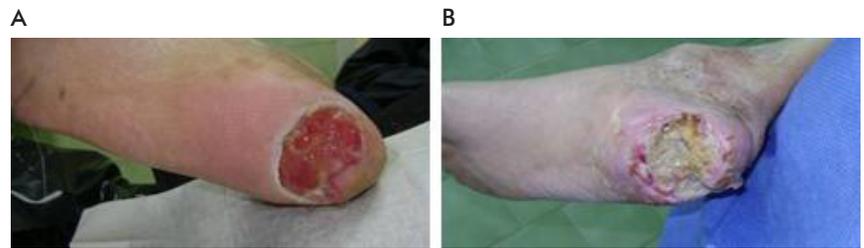


Figura 4. Lesión del paciente JRL, antes (A) y después (B) del tratamiento con Heberprot-P.

bulatoria. El componente isquémico se clasificó como Wagner 3.

Resección local del tejido esfacelado y necrótico aún persistente, con aplicación de Heberprot-P de 75 µg en días alternos, en busca de aparición de tejido de granulación. Se mantuvo el tratamiento higiénico-dietético y medicamentoso de acuerdo con su enfermedad de base.

El paciente recibió 18 aplicaciones, hasta obtener la granulación útil. Actualmente se somete a tratamiento ambulatorio de rehabilitación por la hemiplejía que presenta.

Dos pacientes con lesión residual de lechos posquirúrgicos por extracción de vena safena interna para revascularizaciones del miocardio

Paciente MQM, de 64 años de edad, diabética tipo I, que recibió la revascularización del miocardio con éxito, mediante by pass de safena interna a sus coronarias. Sin embargo, por no tener pulsos periféricos y presentar daño de la arteria poplítea, la paciente ha desarrollado una úlcera extensa de 104 cm², en cara interna de la pierna derecha, de donde le extrajeron la vena safena interna para la revascularización (Figura 5). Le indican la amputación de la extremidad, por lo que es remitida a nuestro servicio.

Con anestesia local, y curaciones de debridamientos quirúrgicos locales, en días alternos, e infiltrando el borde y fondo de la lesión con Heberprot-P, se logró la granulación del tejido, así como la epitelización de los bordes, en un periodo de 76 días, con 36 aplicaciones del producto.

El tratamiento se practicó de forma ambulatoria.

Es preciso señalar que la paciente es ciega por la retinopatía diabética que presenta, y portadora de una cardiopatía isquémica severa. No presentó ninguna complicación durante el tratamiento con el factor de crecimiento epidérmico.



Figura 5. Lesión de la paciente MQM, antes (A) y después (B) del tratamiento con Heberprot-P.

Paciente JD, de 77 años de edad, diabético tipo 2, que debido a una cardiopatía isquémica, fue sometido a una revascularización del miocardio, que dejó como secuela una úlcera residual, con severo componente isquémico en cara interna de la pierna derecha (Figura 6). Al no haber posibilidad de curar la lesión, le indican la amputación de la extremidad, y los familiares lo traen a nuestra clínica del pie diabético. La lesión fue clasificada como isquémica, por no tener pulso tibial posterior, y de grado Wagner 4.

Al examen físico, se encontró una úlcera alargada y ancha en su parte media, con exposición de hueso tibia, que medía unos 70 cm². La terapia se inició con curaciones locales de desbridamientos locales continuos. Se le practicaron 25 aplicaciones de Heberprot-P, en presentaciones de bulbo de 75 µg, hasta obtener granulación, y se infiltraron bordes y el fondo de la lesión.

Esta indicación puede considerarse novísima, dentro de las pautas de aplicación del Heberprot-P.

Reconstrucciones de dedos con lesión ósea en tres pacientes

Paciente PA, de 70 años de edad, diabético tipo 2, que a consecuencia de un trauma en el dedo medio del pie, se formó de una lesión isquémica severa, que se tornó en una zona necrótica, gangrenosa, localizada a porciones distales, clasificada como Wagner 3 (Figura 7). La lesión evolucionó durante 30 días, y se indicó la amputación del dedo. Luego de los análisis complementarios programados, se decidió infiltrar con Heberprot-P, 8 dosis. La técnica consistió en infiltrar por debajo del área necrótica en el dedo, hasta lograr delimitar y levantar toda la placa del dedo. se logró un área granulante, la cual es aprovechada para reconstruir quirúrgicamente la porción distal. El paciente fue dado de alta médica, curado, y muy satisfecho por haber podido mantener la anatomía de su dedo.

Paciente EG, de 53 años de edad, portadora de un pie diabético neuroinfeccioso, DM tipo 2, Wagner 2, que desde hacía 10 días, tenía un absceso en el tercer dedo del pie. Al explorar, se percibió que el área lesionada tomaba hasta el hueso metatarsiano y tenía radiológicamente una lesión osteoporótica, y un área osteolítica en un borde (Figura 8). La profundidad se comprobó mediante la introducción de una pinza Kelly.

Se hicieron curaciones locales (en el dedo) que por su gravedad se pronosticaba la amputación. Se hicieron siete aplicaciones de Heberprot-P, dentro de la lesión, de modo que se creara un tejido de granulación útil, y cubriera la zona ósea, y entonces se reconstruyó el dedo, para alegría y bienestar de la paciente, la cual fue dada de alta médica, curada.

Paciente YB, de 51 años de edad, diabética tipo 2, durante diez años de evolución luego de conocido el padecimiento, portadora de un pie diabético con un componente isquémico, por la ausencia del pulso tibial posterior. La lesión consistía en una úlcera del primer dedo del pie derecho, cuya profundidad llegaba hasta el hueso metatarsiano, clasificada como grado 3 de Wagner, con una evolución de 90 días (Figura 9). En los bordes y fondo del área expuesta se infiltró con Heberprot-P. Con 12 infiltraciones, se logró cubrir de tejido el área ósea expuesta.



Figura 6. Lesión del paciente JD, antes (A, C) y después (B, D) del tratamiento con Heberprot-P.

Lesiones ulceronecroticas de la región plantar y del calcáneo, de más de 170 cm²

Paciente CO, de 60 años de edad, diabética tipo 2 de dos años de evolución, cuya historia clínica indicaba una lesión abscedada en la planta del pie izquierdo, con evolución de 180 días (Figura 10), la cual le fue

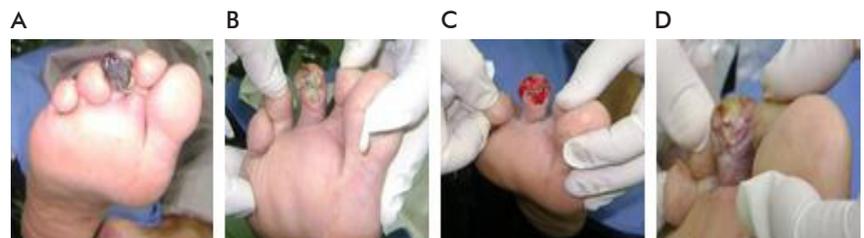


Figura 7. Lesión del paciente PA, antes (A), y durante (B-D) el tratamiento con Heberprot-P.

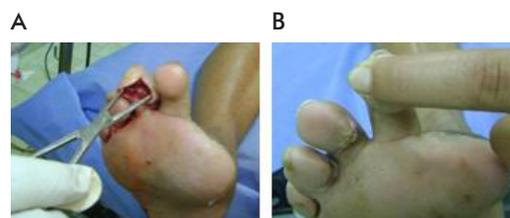


Figura 8. Lesión de la paciente EG, antes (A) y después (B) del tratamiento con Heberprot-P. del tratamiento con Heberprot-P.



Figura 9. Evolución de la paciente YB, durante la aplicación del tratamiento con Heberprot-P.

desbridada, pero, posteriormente se le planteó la amputación de la extremidad. La paciente se negó, y estuvo haciéndose curaciones en su casa, y desinfectándose la herida. Cuando llegó a nuestra consulta, presentaba una lesión de 172 cm², que se clasificó como un pie diabético neuroinfeccioso, categoría 3 de Wagner. La lesión infiltraba la región plantar, y del calcáneo, que provocó una separación total entre el tejido y la zona ósea. Se le practicaron desbridamientos quirúrgicos, y 24 aplicaciones de Heberprot-P, hasta obtener un gránulo útil, además de lograr que se uniera el tejido de la región plantar a la zona ósea del calcáneo. También se le logró curar una lesión que presentaba en el borde del pie. Es esta una posibilidad más de recuperación de un pie muy afectado anatómicamente.

Paciente RG, de 29 años, DM tipo 1, seis años de conocida la enfermedad, que presentó un inmenso absceso en el pie derecho, en su región plantar. Tenía mucho tejido necrótico, con la presencia agresiva de una *Pseudomonas aureoginosa*, que infiltró la región calcánea, la cual estaba muy afectada por el pus que drenaba, y por la separación anatómica de los bordes y el fondo (Figura 11). Se clasificó como un pie diabético neuroinfeccioso, de la categoría 4 de Wagner. Fue necesario hacerle repetidas limpiezas quirúrgicas en la consulta externa, con administración de antibiótico por vía endovenosa. Una vez que se obtuvo mejoría de la infección local, se procedió a infiltrar con Heberprot-P, para obtener granulación local. La lesión era de 420 cm², y se logró la granulación total mediante las infiltraciones seriadas del producto, en las dos láminas del tejido en la zona calcánea. Se pudieron unir ambas partes, que cubrieron toda la zona ósea. De esta forma la amputación mayor de la extremidad, que le habían indicado.

Paciente GP, de 50 años de edad, con DM de tipo 2 de más de diez años de evolución, que presentó una lesión abscedada en la cara anterior y plantar del pie derecho, de 120 días de evolución. Se clasificó como un pie diabético neuroinfeccioso, categoría 4 de Wagner, con una extensión grande. Se procedió a varias limpiezas quirúrgicas, a la vez que se le infiltraron 19 dosis de Heberprot-P, hasta reducir el área a 18 cm². Se logró una hipergranulación, la cual se trató con nitrato de plata para favorecer la epitelización (Figura 12).

Hueso calcáneo osteonecrótico

Paciente GB, de 77 años de edad, diabético tipo 2, muy indisciplinado, que presentó una úlcera del talón derecho, que llegó a la exposición del hueso calcáneo, pues tenía pérdida del tejido alrededor del hueso. Además del control médico, higiénico y dietético adecuado, se le hicieron diferentes curas quirúrgicas locales, se resecó con gubia, toda la zona de osteonecrosis. Al mismo tiempo, se le hicieron las infiltraciones en derredor del hueso calcáneo, tratando de que el tejido fuera cubriendo toda el área reseca del hueso, que prácticamente fue llevado hasta mostrar la médula. El paciente recibió 32 infiltraciones de Heberprot-P, y se logró un tejido de granulación útil.

Este paciente fue tratado fuera de su país, y regresó a su casa a los 60 días de haber recibido este el tratamiento. Solamente se le practicó curación local en la úlcera con solución fisiológica, que cicatrizó totalmente a los 45 días de su egreso (Figura 13).



Figura 10. Evolución de la paciente CO, durante la aplicación del tratamiento con Heberprot-P.



Figura 11. Evolución de la paciente RG, durante la aplicación del tratamiento con Heberprot-P.



Figura 12. Evolución de la paciente GP, durante la aplicación del tratamiento con Heberprot-P.

Mal perforante plantar con fractura ósea añadida

Paciente UB, de 28 años de edad, diabética tipo 1 de 18 años de conocida la enfermedad, que presentaba un mal perforante plantar de 60 días de evolución en la base del primer dedo del pie derecho, que penetraba hasta el hueso (Figura 14). En el examen radiográfico del dedo lesionado, se observó la fractura distal de dicha falange. Se hizo cura quirúrgica local, y se

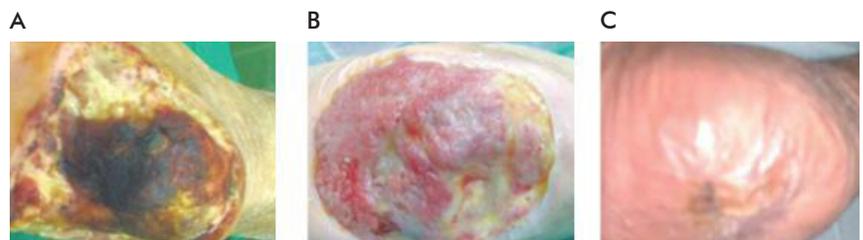


Figura 13. Evolución del paciente GB durante la aplicación del Heberprot-P.

le aplicaron 5 dosis de Heberprot-P en las paredes de la lesión ulcerosa, para favorecer que la granulación cubriera el segmento óseo fracturado, lo cual se logró en un periodo de 15 días, luego del cual se reintegró a su vida habitual.

Discusión

A los 14 casos presentados, se les había indicado la amputación, en grado menor o mayor de su extremidad. Las amputaciones mayores están muy relacionadas con el diagnóstico de pie diabético. Hay autores que plantean que en un 60% se pueden realizar.

La utilización de la técnica adecuada ante un pie diabético, y la posibilidad de contar con un producto como el Heberprot-P, capaz de favorecer el inicio de la granulación en el tejido en las primeras seis dosis de su administración, modifica sustancialmente el criterio de amputación como primera decisión.

Conclusiones

Se presentó la experiencia quirúrgica en 15 pacientes diabéticos con úlceras en sus pies. Hubo una respues-



Figura 14. Evolución de la paciente UB antes (A) y después (B) de la aplicación del tratamiento con Heberprot-P.

ta a diferentes tipo de lesiones en las extremidades de pacientes diabéticos, y que pueden ser variantes quirúrgicas en su tratamiento, a diferencia de lo que plantean algunas publicaciones actuales. El producto cubano Heberprot-P, del Centro de Ingeniería y Genética de Ciudad de La Habana, ofrece muchas posibilidades terapéuticas para estos pacientes.

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