

Aplicación del Heberprot-P® en un paciente con pie diabético neuroinfeccioso

Application of Heberprot-P® in a patient with neuroinfectious diabetic foot

Dra. Lyudmila Verdaguer Pérez,^I Lic. Lisbet Estrada Ladoy^{II} y Dra. Jacqueline Bertrán Bahades^I

^I Policlínico Docente "30 de Noviembre", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se describe el caso clínico de un paciente de 51 años de edad, con diabetes *mellitus* de tipo 2 desde hacía alrededor de 26 años, al que se le diagnosticó pie diabético neuroinfeccioso. Inicialmente fue ingresado en el Servicio de Angiología del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, donde se le indicó Heberprot-P® como parte del tratamiento, primero 3 bulbos de 75 mg cada uno y luego 8 bulbos de 25 mg; estos últimos fueron aplicados de forma ambulatoria en el policlínico de su área de salud. A las 11 semanas de comenzada la terapéutica se logró la cicatrización total de la lesión.

Palabras clave: pie diabético, diabetes mellitus de tipo 2, Heberprot-P®, factor de crecimiento humano recombinante.

ABSTRACT

The case report of a 51 years patient with type 2 diabetes mellitus for around 26 years is described, to whom neuroinfectious diabetic foot was diagnosed. Initially, he was admitted to the Angiology Service of "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital in Santiago de Cuba, where Heberprot-P® was indicated as part of the treatment, first 3 bulbs of 75 mg each and then 8 bulbs of 25 mg; the latter were applied in an ambulatory way in the polyclinic of his health area. After 11 weeks of beginning the therapy the total scaring of the lesion was achieved.

Key words: diabetic foot, type 2 diabetes mellitus, Heberprot-P®, recombinant human growth factor.

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es un problema sanitario por su repercusión social y económica, y uno de los desafíos más grandes en el campo de las enfermedades crónicas como causa de morbilidad y mortalidad, con un aumento progresivo de la prevalencia de la DM de tipo 1 y un aumento "explosivo" de la de tipo 2, debido al crecimiento y envejecimiento de la población, al aumento de la obesidad, a los hábitos erróneos de alimentación y al modo de vida sedentario.^{1,2}

Se considera que 50 % de las personas diabéticas no saben que presentan la enfermedad, por lo que al momento del diagnóstico se encuentra un alto número de pacientes con complicaciones microvasculares, lo que indica una evolución de la enfermedad de 7 a 10 años por lo menos.³

Las afecciones de los pies son la causa más común de ingreso hospitalario en personas con diabetes *mellitus* y una de las principales causas de morbilidad y discapacidad, con importante repercusión biológica, psicológica y social, puesto que disminuye la calidad de vida de los afectados.

Por otra parte, la conexión entre la diabetes *mellitus* y la ulceración del pie la informó por primera vez, en 1887, el cirujano Pryce. Al respecto, se plantea que de 10-15 % de los pacientes con DM presentan una úlcera del pie diabético en algún momento de sus vidas, y de estos aproximadamente entre 10-15 % reciben amputación. Después del egreso hospitalario, 22 % de los pacientes diabéticos requerirán una reamputación durante los primeros 18 meses, 40 % la necesitará a los 3 años, 56 % a los 5 años y a los 10 años el porcentaje ascenderá a 60. Tras una amputación mayor, menos de 50 % sobrevivirá en los siguientes 5 años.^{2,4}

El tan temido pie diabético, es secuela de dos de las complicaciones crónicas más habituales de esta enfermedad, la neuropatía periférica y la insuficiencia vascular. La combinación de estos factores: neuropatía y angiopatía, junto con un alto riesgo de infección y las presiones intrínseca y extrínseca debido a las malformaciones óseas en los pies, constituyen los desencadenantes finales del síndrome del pie diabético.

En Cuba, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), institución del polo científico de la capital, ha desarrollado el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante a través del medicamento Heberprot-P®; producto único en el mundo que ha producido cambios en los conceptos quirúrgicos relacionados con las úlceras del pie diabético y que abre un abanico de posibilidades terapéuticas para estos pacientes, con la mejoría de su calidad de vida.

Desde su registro en el 2006, el Heberprot-P® ha demostrado su eficacia y seguridad para la cicatrización de las úlceras en personas diabéticas, con lo cual se ha logrado disminuir el índice de amputaciones y se contribuye a una mejor calidad de vida en ellos.^{5,6}

CASO CLÍNICO

Se describe el caso clínico de un paciente de 51 años de edad, obeso, de raza negra y procedencia urbana, con antecedentes de diabetes *mellitus* de tipo 2, diagnosticada desde hacía 26 años, para lo cual llevaba tratamiento de modo regular con insulina semilenta NPH (siglas en inglés de protamina neutra de Hagedorn), glibenclamida (5 mg) y metformina (500 mg); además padecía hipertensión arterial, que mantenía controlada con enalapril (20 mg).

El paciente acudió al Cuerpo de Guardia del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba porque desde el día anterior presentaba dolor y aumento de volumen del pie derecho hasta el tercio inferior de la pierna, lo que le dificultaba la ambulación; a esto se unía fiebre de 39 °C, que había estado precedida de escalofríos.

Examen físico

- Piel: Presentaba hiperqueratosis en las regiones calcánea y metatarsiana de modo bilateral, escamas amarillentas gruesas en las regiones laterales de ambos pies. Lesión macerada blanquecina y húmeda en el tercer y cuarto espacios interdigitales del pie izquierdo.
- Sistema osteomioarticular: Existía aumento de volumen en el dorso del pie derecho y del tercio inferior de la pierna, con signos flogísticos. En la región plantar se apreciaba un orificio de entrada hacia el arco interior.
- Sistema arterial periférico: Presencia de pulsos, fuertes y sincrónicos.
- Sistema nervioso: Se detectó hipoestesia en ambos miembros inferiores, anestesia en ambos pies, hiporreflexia rotuliana y aquiliana bilateral, y apalestesia distal en los miembros inferiores.

Exámenes complementarios

- Hemograma completo
 - Hemoglobina: 122 g/L (normal)
 - Leucocitos: $11,9 \times 10^9/L$ (leucocitosis con neutrofilia)
 - Conteo diferencial: segmentados 0,78, eosinófilos de 0,03 y linfocitos de 0,19
- Glucemia al ingreso: 15,7 mmol/L (elevada)
- Glucemia luego de administración de insulina simple: 3,6 mmol/L (normal)
- Rayos X anteroposterior y lateral de pie derecho: No presentaba lesiones óseas, pero se observaba un cuerpo extraño lineal de 1,5 cm por debajo de los metatarsianos.

Tratamiento aplicado

El paciente fue ingresado en el Servicio de Angiología con el diagnóstico de pie diabético neuroinfeccioso y se inició el tratamiento con antimicrobianos (cefepime de 1 g cada 12 horas y metronidazol de 500 mg cada 8 horas), administrados por vía endovenosa, que se mantuvo durante 10 días, asociado a heparina sódica (SC). Se extrajo el cuerpo extraño con resección de la región y quedó expuesta parte del tejido, por lo que se indicó cura diaria de la lesión.

Al quinto día se comenzó a aplicar Heberprot-P® de 75 mg en 3 dosis durante la hospitalización y posterior al egreso, a los 16 días de estadía hospitalaria, se mantuvo este medicamento, pero en 25 mg, que fue aplicado 2 veces por semana en su área de salud, el Policlínico Docente "30 de Noviembre", hasta completar 8 bulbos, con un total de 11. Luego de 11 semanas de iniciado el tratamiento, se logró la cicatrización total de la lesión (figura).



Fig. Evolución de la lesión con el uso del Heberprot-P®: A) a las 2 semanas, B) a las 7 semanas, C) a las 11 semanas

A los 6 meses del ingreso, el paciente se incorporó nuevamente a su puesto de trabajo y mantenía sus actividades habituales; era útil a su familia y a la sociedad.

COMENTARIOS

El descubrimiento de los factores de crecimiento epidérmico inició una nueva era para la biología celular y molecular y para la medicina contemporánea. Los pioneros de este hallazgo fueron Stanley Cohen y Rita Levi Montalcini, quienes trabajando de conjunto, aislaron e identificaron, de forma independiente, al factor de crecimiento epidérmico (EGF, siglas en inglés de *epidermal growth factor*) y al factor de crecimiento nervioso.⁷

Los factores de crecimiento son polipéptidos o proteínas elaboradas y segregadas por las células, que mediante su unión a un receptor específico de membrana, regulan y estimulan procesos de proliferación, migración y diferenciación celular. Su actividad se desarrolla mediante mecanismos autocrinos, paracrinos, yuxtacrinos y hasta endocrinos. Estos intervienen en la regulación fisiológica de todos los procesos del organismo desde la diferenciación tisular intrauterina hasta la apoptosis en el envejecimiento. La insuficiencia de algunos factores de crecimiento es incompatible con la vida o introduce alteraciones patológicas, y su sobre-producción también se relaciona con estados patológicos.

El CIGB produce EGF humano recombinante desde 1989 como una mezcla de isoformas de 51 y 52 aminoácidos. Este producto ha sido sometido a una extensa batería de estudios preclínicos en las esferas de la toxicología y la farmacología preclínica, como los realizados en colaboración con prestigiosos grupos extranjeros de alto mérito científico, en el Reino Unido de Gran Bretaña y en los Estados Unidos de América, en los cuales se tomó como referencia el EGF humano recombinante de una firma comercial norteamericana, y se demostró su integridad física y química, así como su pureza y su equipotencia biológica con la forma de 53 aminoácidos.⁷⁻⁹

Cabe agregar que el EGF es el ingrediente activo de la formulación Heberprot-P®, desarrollada por el CIGB para el tratamiento de pacientes con lesiones ulcerativas y heridas complejas del pie diabético. Este medicamento, a lo largo de los estudios clínicos efectuados, ha mostrado propiedades farmacológicamente relevantes que pueden resumirse de la siguiente manera:¹⁰

1. Permite el establecimiento y la consolidación de un tejido de granulación útil y productiva en pacientes diabéticos con dificultad para cicatrizar. Ello incluye la angiogénesis de novo en el sitio de la herida.

2. Estimula la fase secretora en la granulación, particularmente en pacientes con neuropatías, en los que el tejido de granulación es habitualmente esfacelable.
3. Estimula la contracción de la herida y su remodelación. Estos procesos habitualmente resultan parcial o totalmente abolidos como complicación de la DM.

El Heberprot-P® llena el espacio de una necesidad terapéutica que no había sido satisfecha. La comprobada seguridad preclínica y de su ingrediente farmacéutico activo en pacientes con úlceras complejas del pie diabético, conjuntamente con sus bondades terapéuticas, justifican ampliamente su aplicación clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Federación Internacional de la Diabetes. Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes. 7 ed. Bruselas: FID; 2015 [citado 7 Dic 2016]. Disponible en: https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/95/IDF Atlas 2015 SP WEB oct2016.pdf
2. Díaz O. Epidemiología de la diabetes en enfermedades crónicas no transmisibles. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 2012. p. 48-53.
3. Alleyne G. La diabetes: una declaración para las Américas. Bol Oficina Sanit Panam. 1996 [citado 7 Dic 2016]; 121(5). Disponible en: <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v121n5p461.pdf>
4. Rodríguez Gurri D, González Expósito A. Caracterización de pacientes con pie diabético. Rev Cub Med Mil. 2013 [citado 7 Dic 2016]; 42(2): 173-80. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000200006&lng=es
5. Falcón Fariñas IN, Nordelo Valdivia A, Escalante Padrón O. Diagnóstico de la aplicación del Heberprot P en Camaguey. En: Tecnosalud 2016. Camagüey: Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey; 2016 [citado 7 Dic 2016]. Disponible en: <http://tecnosalud2016.sld.cu/index.php/tecnosalud/2016/paper/viewFile/42/24>
6. Silva Pupo M, González Moya IA, Valenciano García Y, González Cedeño M. Evolución de lesiones complejas en el pie diabético con uso de Heberprot-P®. AMC. 2015 [citado 7 Dic 2016]; 19(4): 357-65. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400007&lng=es
7. Fernández Montequín J, Herrera Martínez LS, Negrín Martínez S, Berlanga Acosta J, López Mola E, Valdés Pavón RA, et al. Manual de promotores Heberprot p. Una herramienta imprescindible para los heberpropistas. La Habana: Elfos Scientiae; 2011.
8. Llanes Barrios JA, Acosta Ravelo Y, Martínez Díaz Y, Melgarejo Rivero B, Torres Zaldivar A. Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2015 [citado 7 Dic 2016]; 16(2): 139-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000200003&lng=es

9. Machado Nonell K, Leyva Mora AM, Alonso Salceda K, Hernández Pérez JR, Labarta Rodríguez DM. Eficacia del tratamiento del Heberprot-P en un paciente con pie diabético neuroinfeccioso. CCM. 2013 [citado 7 Dic 2016]; 17(3): 381-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000300020&lng=es
10. Berlanga Acosta J, Fernández Montequín JI, López Mola E, López Saura PA, del Río A, Valenzuela C, et al. Heberprot-P: a novel product for treating advanced diabetic foot ulcer. MEDICC Review. 2013 [citado 12 Nov 2016]; 15(1). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1555-79602013000100004

Recibido: 18 de enero de 2017.

Aprobado: 11 de julio de 2017.

Lyudmila Verdaguer Pérez. Policlínico Docente "30 de Noviembre", calle 10 esquina Miniet, reparto Santa Bárbara, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: verdaguer@infomed.sld.cu