

# Efectividad del uso del Heberprot-P en gerontes con úlceras de pie diabético

## Effectiveness of the application of Heberprot-P in the elderly with diabetic foot ulcers

Ana Lidia Hernández Rojas<sup>1</sup> \*

 <http://orcid.org/0000-0003-0705-4266>

Aida Rosa Hernández Díaz<sup>1</sup>

 <http://orcid.org/0000-0002-9414-8238>

Sissy Del Campo Martínez<sup>2</sup>

 <http://orcid.org/0000-0003-4413-5639>

Yoleiny de la Caridad Lescalle Ortiz<sup>3</sup>

 <http://orcid.org/0000-0002-1249-1092>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario Augusto Turcios Limas. Pinar del Río, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario Pedro Borrás Astorga. Pinar del Río, Cuba.

### RESUMEN

**Introducción:** el Heberprot-P es un fármaco que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las úlceras del pie diabético.

**Objetivo:** caracterizar la evolución de los gerontes con úlceras de pie diabético tratados con Heberprot-P en Pinar de Río.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo longitudinal y retrospectivo en gerontes tratados con Heberprot-P por presentar úlceras del pie diabético en el periodo 2017-2020. El universo estuvo constituido por 140 pacientes, se estudió la totalidad. Se empleó estadística descriptiva mediante frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

**Resultados:** se encontró predominio de pacientes de sexo femenino (55,72 %), del grupo de edades entre 60 y 69 años (60 %) y con pie diabético neuro-infeccioso (67,14 %). La infección de la úlcera se detectó en 10 pacientes (7,1 %) y se asoció con la falta de granulación ( $p=0,003$ ;  $OR=16,11$ ;  $IC95\%=1,90-726,03$ ). El 13,6 % de los pacientes requirió de amputación. Se encontró asociación entre la no granulación y el requerimiento de amputación ( $p<0,05$ ). El 37,9 % de los pacientes presentaron alguna reacción a la administración del Heberprot-P.

**Conclusiones:** el tratamiento con Heberprot-P mostró resultados positivos. La presencia de eventos adversos fue relativamente alta, lo que ratifica al Heberprot-P como un fármaco eficaz y seguro para acelerar la curación de las úlceras del pie diabético y prevenir la necesidad de amputación.

**DeCS:** PIE DIABÉTICO; DIABETES MELLITUS; FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO; AMPUTACIÓN; ENFERMEDADES VASCULARES PERIFÉRICAS

## ABSTRACT

**Introduction:** Heberprot-P is a treatment that has proved to be effective in the treatment of diabetic foot ulcers.

**Objective:** to characterize the evolution of the elderly with diabetic foot ulcers treated with Heberprot-P in Pinar de Rio.

**Methods:** an observational, descriptive, longitudinal and retrospective study was carried out in the elderly treated with Heberprot-P for presenting diabetic foot ulcers in the period 2017-2020. The target group comprised 140 patients, and all of them were studied. Descriptive statistics was applied using absolute and relative percentage frequencies.

**Results:** it was found a predominance of female patients (55,72 %), of the age group between 60 and 69 years (60 %) and with neuro-infectious diabetic foot (67,14 %). Ulcer infection was detected in 10 patients (7,1 %) and was associated with lack of granulation ( $p=0,003$ ;  $OR=16.11$ ;  $95\%CI=1.90-726.03$ ). Amputation was required in 13,6 % of patients. An association was found between non-granulation and the requirement for amputation ( $p<0,05$ ); 37,9 % of the patients presented some adverse response to the administration of Heberprot-P.

**Conclusions:** the treatment with Heberprot-P showed encouraging results. The presence of adverse events was relatively high, being these of low repercussions, which ratifies Heberprot-P as an effective and safe treatment to accelerate the healing of diabetic foot ulcers and prevent the need for amputation.

**MeHS:** DIABETIC FOOT; DIABETES MELLITUS; EPIDERMAL GROWTH FACTOR; AMPUTATION; PERIPHERAL VASCULAR DISEASES

## INTRODUCCIÓN

Existen enfermedades crónicas en el adulto mayor causantes de discapacidades orgánicas y físicas, entre ellas la diabetes mellitus (DM), es una enfermedad que ya no se asocia con la riqueza, está en aumento en todo el mundo. Los indicadores hablan por sí solos: millones de personas son destruidas por la diabetes. La incidencia del pie diabético ha aumentado proporcionalmente con la mayor prevalencia de diabetes y de la esperanza de vida de estos pacientes.

En 2007 se calculó que un tercio de los costes de la diabetes estaban relacionados con úlceras del pie. En comparación con las personas con diabetes sin úlceras del pie, el coste de la atención para las personas con diabetes y las úlceras en los pies es 5,4 veces mayor en el año del primer episodio.<sup>1,2,3</sup>

Se señala una prevalencia cercana al 20 % de la población de más de 60 años.<sup>1</sup> La incidencia de diabetes mellitus aumenta con la edad, ya que existe un incremento en los índices de envejecimiento de la población. Entre las complicaciones más temidas se cita el pie diabético.

En Cuba, la población diabética constituye aproximadamente del tres al 6 % del total. Estos datos son lo suficientemente elocuentes a cerca de la magnitud del reto que representa la diabetes mellitus y el síndrome del pie diabético, que representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad.<sup>2,3</sup> Constituye un problema de gran trascendencia, por los sufrimientos y deterioro de la calidad de vida que produce en los pacientes.

La neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementa el riesgo de úlceras de los pies, infección y, en última instancia, amputación.<sup>2</sup> El pie diabético es una grave complicación de la diabetes mellitus; puede ser definido como todas aquellas lesiones que las personas con diabetes presentan en los pies, es decir desde el tobillo hacia abajo.<sup>4</sup>

Se estima que el 15 % de los diabéticos pueden tener una en algún momento de sus vidas, con una incidencia anual de un cuatro a un 10 %.<sup>5</sup>

La posibilidad de contar con productos cubano de biotecnología como el Heberprot-P permite la toma de decisiones que posibiliten mejorar la calidad y esperanza de vida.

Desde el punto de vista farmacológico, el Heberprot-P® constituye un agente estimulante de la cicatrización y un cito-protector. Es una preparación farmacéutica liofilizada, basada en factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCEhr), para su administración intralesional y peri-lesional, que se presenta en bulbos de 75 µg. Sus funciones aparecen a continuación:

- Agente mitogénico: controla y estimula la proliferación celular, particularmente, en líneas de tejido epitelial.
- Agente fotogénico: controla y estimula la migración celular.
- Agente inductor de la migración celular: promueve la obtención de un fenotipo definido o diferenciado en células indiferenciadas o prediferenciadas.
- Cito-protector: estimula la sobrevivencia celular ante episodios o insultos que de otra manera pudieran ser letales.

Medicamentos como el Becaplermin, el Apligraf y el Dermagraft han sido utilizados con efectividad en úlceras neuropáticas,<sup>4,5</sup> pero no han demostrado resultados superiores a los del Heberprot-P®. Este último ha evidenciado su eficacia en la cicatrización de úlceras neuropáticas e isquémicas de un 24 cm<sup>2</sup>, con un 54 % de epitelización a las 20 semanas de tratamiento.<sup>5</sup>

Se han utilizado terapias con VACCUM (*Negative Pressure Wound Therapy*) con un 43 % de cicatrización en úlceras neuropáticas, pero han sido superadas por el Heberprot-P®, que logró un 73 % de efectividad en este estudio.<sup>6</sup>

Por ello se realizó el presente artículo, con el objetivo de caracterizar la evolución de los gerontes con úlceras de pie diabético tratados con Heberprot-P en Pinar de Río.

## METODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo longitudinal y retrospectivo en gerontes tratados con Heberprot-P por presentar úlceras del pie diabético en el periodo 2017-2020, que fueron atendidos en el servicio de angiología del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". El universo estuvo constituido por 140 adultos mayores de 60 años con antecedentes patológicos personales de diabetes mellitus y úlceras podálicas.

Para tratar a los pacientes se empleó factor de crecimiento epidérmico recombinante (Heberprot-P) producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (bulbos liofilizados de 25 y 75 µg). El Heberprot P se administró a razón de un bulbo tres veces por semana por vía intralesional. La dosis mayor (75 µg) se recomienda en úlceras grado 4 y de área extensa. Las administraciones se mantuvieron hasta que se lograra granulación del 100 % de la lesión, cierre de esta mediante injerto o se alcanzara un máximo de ocho semanas interrumpidas. En el caso de que el paciente hubiera requerido interrupciones temporales debido a infección local, el tratamiento se extendió hasta un total de 24 aplicaciones sin tener en cuenta la cantidad de semanas.

Se solicitó por escrito el consentimiento informado a cada uno de los pacientes. Esta investigación forma parte del ensayo clínico de la utilización del Heberprot-P en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" de Pinar del Río y contó con la aprobación del Comité de Ética Médica y Consejo Científico de la institución. En esta investigación se siguieron los principios y recomendaciones para la investigación biomédica en seres humanos adoptados en la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Se encontró predominio de pacientes de sexo femenino (55,72 %) y del grupo de edades entre 60 y 69 años (60 %). ([Tabla 1](#))

**Tabla 1** Distribución según edad y sexo de los adultos mayores con úlceras de pie diabético tratados con Heberprot-P en el periodo 2017-2020

Edad (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%		
60-69	48	34,29	36	25,71	84	60
70-79	16	11,43	17	12,14	33	23,57
80-89	10	7,14	7	5	17	12,14
≥90	4	2,86	2	1,43	6	4,29
Total	78	55,72	62	44,28	140	100

En cuanto a la etiología del pie diabético se encontró predominio de pacientes con pie diabético neuro-infeccioso (67,14 %). ([Tabla 2](#))

**Tabla 2** Distribución de los pacientes según la etiología de la úlcera del pie diabético.

Edad (años)	PDI*		PDN**		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
60-69	26	18,58	58	41,42	84	60
70-79	11	7,86	22	15,71	33	23,57
≥80	9	6,43	14	10	23	16,43
Total	46	32,86	94	67,14	140	100

\*pie diabético isquémico \*\*pie diabético neuro-infeccioso

Al analizar el tiempo de granulación de la herida, en 28 pacientes no se pudo estudiar. En los pacientes con pie diabético isquémico (26 pacientes estudiados), el tiempo medio fue de  $25,62 \pm 1,36$  días, mientras que en los pacientes con pie diabético neuro-infeccioso (86 pacientes estudiados), el tiempo medio fue de  $16,74 \pm 3,55$  días ( $F=77,13$ ,  $p < 0,05$ ,  $T' = 19,025$ ,  $104,153$  gl,  $p < 0,05$ )

La infección de la úlcera se detectó en 10 pacientes (7,1 %). Al analizar la asociación de diferentes factores con la infección, esta se asoció con la falta de granulación ( $p=0,003$ ;  $OR=16,11$ ;  $IC95\%=1,90-726,03$ ). ([Tabla 3](#))

**Tabla 3** Asociación de factores con la presencia de infecciones

\* corrección de Yates

El 13,6 % de los pacientes requirió de amputación. Se encontró asociación entre la no granulación y el requerimiento de amputación ( $p<0,05$ ). La edad promedio de los amputados fue de  $66,84 \pm 5,75$ . ([Tabla 4](#))

**Tabla 4** Asociación de factores con el requerimiento de amputación

Con relación a los eventos adversos, se encontró que el 37,9 % de los pacientes presentaron alguna reacción a la administración del fármaco.

## DISCUSIÓN

Las lesiones en el adulto mayor diabético son comunes y se debe al deterioro progresivo que tiene la evolución de la enfermedad, que hace que se presente con más frecuencia la úlcera del pie diabético. Según refiere en su investigación Romero Gamboa,<sup>7</sup> es debido a que en la patogenia del pie diabético intervienen la microangiopatía, la macroangiopatía, la neuropatía periférica y la infección, asociados a otros factores de riesgo como el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y la edad avanzada.

Los resultados hallados en cuanto al predominio del grupo etario de 60 años y más, así como del sexo femenino, son similares a los encontrados en varias investigaciones.<sup>8,9,10</sup> Sin embargo, Escalante Gutiérrez,<sup>11</sup> en su estudio de pie diabético encontró predominio del sexo masculino en un 61,2 % de su muestra en pacientes mayores de 60 años. Esto puede estar condicionado por las características sociodemográficas propias de las poblaciones estudiadas.

El estudio realizado por Escobar,<sup>12</sup> encontró predominio de pacientes con pie diabético neuro-infeccioso, lo cual coincide con lo reportado en la presente investigación, lo cual podría estar en relación con la elevada prevalencia de neuropatía diabética en estos enfermos como un factor de gran importancia en la aparición de la enfermedad asociada a la infección, que se manifiesta por lesiones como: mal perforante plantar, abscesos, celulitis y gangrenas húmedas.<sup>13,14</sup>

Las infecciones pueden ser leves, moderadas o graves. En ocasiones se presenta un cuadro infeccioso que amenaza la vida del paciente, como por ejemplo en presencia de la celulitis masiva (abscesos profundos y fascitis necrosante), asociada con una toxicidad sistémica, que requiere la realización de una cirugía urgente.

La aparición del tejido de granulación precozmente conllevó a una disminución del promedio de la estadía hospitalaria de 14,1 días a 10,8 días, lo que resultó beneficioso desde el punto de vista económico e influyó en el ámbito social al elevar la calidad de vida de los pacientes de la tercera edad.<sup>12</sup>

Respecto a la granulación de la úlcera del pie diabético, en la cohorte de pacientes seguidos en la farmacovigilancia, se consiguió el 75,6 % de granulación completa al término del tratamiento con Heberprot-P ( IC95%= 73,7-77,5), la mayoría fue de tipo neuropático (86,5 %).<sup>12</sup>

Un número de amputaciones en el grupo de pacientes isquémicos puede estar condicionado por la complejidad de las lesiones. Al analizar el número de amputaciones, Catalá<sup>9</sup> reportó un porcentaje mayor de amputaciones que la presente investigación, mientras que Verdaguer<sup>13</sup> no reportó ninguna amputación.

La literatura reporta la existencia de reacciones adversas a la administración del fármaco, entre ellas vómitos,<sup>12</sup> escalofríos y dolor.<sup>8</sup> En la presente investigación se reportó dolor y ardor en el sitio de punción.

Se concluye que el tratamiento con Heberprot-P mostró resultados positivos. La presencia de eventos adversos fue relativamente alta, lo que ratifica al Heberprot-P como un fármaco eficaz y seguro para acelerar la curación de las úlceras del pie diabético y prevenir la necesidad de amputación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Federación Internacional de Diabetes (FID). Diabetes Atlas de la FID [Internet]. 8 Ed. FID; 2017 [Citado 23/01/2020]. Disponible en: Disponible en: Disponible en: Disponible en: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf> [ Links ]

2. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Diabetes. Estadísticas Mundiales. Facto gráfico salud. Cuba: CNICM; 2019 [Citado 15/07/2019]; 5(6). Disponible en: Disponible en: <https://files.sld.cu/bmn/files/2019/06/factografico-de-salud-junio-2019.pdf> [ Links ]
3. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Ginebra: OMS; 2016 [Citado 10/03/2019]. Disponible en: Disponible en: Disponible en: Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> [ Links ]
4. Velázquez Chacón W. El pie diabético: usted puede prevenirlo. En: ¿Qué es el pie diabético? Definición. Santiago de Cuba: Editorial Oriente; 2014p.87-89. [ Links ]
5. Colectivo de autores. Implementación de la atención integral al paciente con úlcera del Pie Diabético con el uso del Heberprot-P en Cuba. En: Colectivo de autores. Infiltración del Heberprot-P: un tratamiento eficaz para la úlcera del pie diabético. La Habana: Elfos Scientiae ;2014. p.41-43. [ Links ]
6. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: Minsap; 2020. [Citado 13/03/2020]. Disponible en: Disponible en: Disponible en: Disponible en: <http://www.onei.gob.cu/node/15006> [ Links ]
7. Romero Gamboa MC, Sández López M. Evolución del pie diabético en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2017 [citado 13/03/2020]; 18(1): 71-81. Disponible en: Disponible en: Disponible en: Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v18n1/ang07117.pdf> [ Links ]
8. Falcón Fariñas IN, Escalante Padró O, Nordelo Valdivia A. Evaluación social del tratamiento con el Heberprot-p ® en la asistencia primaria de salud. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2018 [citado 13/03/2020]; 19(1):53-64. Disponible en: Disponible en: Disponible en: Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v19n1/ang07118.pdf> [ Links ]
9. Catalá Sardiñas E, Albanes García A, Sardiñas Díaz I, García Cabrera Y, Pinillos Viera PA. Características de los diabéticos tratados con Heberprot-P® en el municipio de Colón. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2018 [citado 19/03/2019]; 19(1):28-35. Disponible en: Disponible en: Disponible en: Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v19n1/ang04118.pdf> [ Links ]
10. Rodríguez Rodríguez Y, Martínez Gálvez I. Características del paciente con pie diabético no isquémico tratado con Heberprot-P®. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2018 [citado 13/03/2019]; 19(1): 36-45. Disponible en: Disponible en: Disponible en: Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v19n1/ang05118.pdf> [ Links ]
11. Escalante Gutiérrez D, Lecca García L, Gamarra Sánchez J, Gutiérrez Escalante G. Amputación del miembro inferior por pie diabético en hospitales de la costa norte peruana 1990 - 2000: características clínico-epidemiológicas. Rev peru med exp salud Publica. [Revista en Internet] 2003 [Citado 05/09/2009]; 20(3). Disponible en: Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v20n3/a05v20n3.pdf> . [ Links ]

12. Escobar Amarales Y, Torres Romo UR, Escalante Padrón O, Fernández Franch N, Ibarra Viena I, Miranda Rodríguez E. El Heberprot-P(r) en el tratamiento de úlceras del pie diabético. AMC. 2014 [Citado 08/09/2019]; 18(3):297-308. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552014000300005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000300005&lng=es) [ Links ]

13. Verdaguer Pérez L, Muguercia Silva JL, Ayala Lafargue D, Bertrán Bahades J, Estrada Ladoy L. Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P(r) en pacientes con pie diabético. Medisan. 2017 [Citado 09/05/2019]; 21(8):993-9. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192017000800005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000800005&lng=es) [ Links ]

14. Hernández Cañete CM, Jácome Ruiz R, Iturralde Mc Farlen L, Sánchez Montiel ME. Resultados y reacciones adversas en pacientes tratados con Heberprot-P(r) en la comunidad. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2017 [Citado 23/12/2019]; 18(1):35-42. Disponible en: Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372017000100004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100004) [ Links ]

## **MATERIAL ADICIONAL**

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: [www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/4975](http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/4975)

Recibido: 08 de Marzo de 2021; Aprobado: 30 de Marzo de 2021

\*Autor para la correspondencia: [yadynch@nauta.cu](mailto:yadynch@nauta.cu)

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Ana Lidia Hernández Rojas. Aida Rosa Hernández Díaz. Participación importante en la idea y diseño de la investigación. Realizaron procesamientos estadísticos. Seleccionaron la muestra del estudio. Elaboraron el instrumento de medición. Redactaron el borrador y la versión final del manuscrito, revisión crítica de la versión final y la aprobó para su publicación