

Comportamiento de la función renal en pacientes con úlcera de pie diabético tratados con Heberprot-P®

Behavior of the renal function in patients with diabetic foot ulcers treated with Heberprot-P®

Dra. Yunisel Campos Acosta, Dra. Bárbara Melgarejo Rivero, Dra. Zaida Jaime Cabrera, Dra. Natalia Pol Marrón, Dr. Evaristo Vargas Machirán, Dra. Damaris Pérez Leonard, Dr. Héctor Álvarez Duarte

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el pie diabético es la complicación vascular más temida de la diabetes, asociado con las amputaciones no traumáticas y la incapacidad del paciente, sin embargo, la nefropatía diabética es otra complicación frecuente a no perder de vista. El Heberprot-P® es un medicamento utilizado en las úlceras del pie diabético para impedir la amputación.

Objetivo: determinar el comportamiento de la función renal en pacientes con úlceras del pie diabético tratados con Heberprot-P®.

Métodos: estudio descriptivo, retrospectivo en 100 pacientes diabéticos, sin distinción de sexo, edad, y tipo de diabetes, ingresados en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular con el diagnóstico de pie diabético. A todos se les estudió la función renal a través del filtrado glomerular antes y ocho semanas después del tratamiento con Heberprot-P®.

Resultados: en 27 (27,00 %) pacientes se encontró una enfermedad renal oculta (filtrado glomerular inferior de $60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$) al inicio del estudio. Después del tratamiento, 18 pacientes (66,67 %) mostraron una mejoría en su filtrado glomerular. En 35 (47,95 %) pacientes sin daño renal previo, se constató mejoría y en 31 (42,96

(%) empeoramiento de la enfermedad. En estos últimos se halló que en 5 (16,13 %), el filtrado glomerular estaba por debajo de $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, y en el resto 26 (83,87 %), una disminución pero dentro de los límites normales. Una limitante del estudio es que no se pudo contar con los valores de microalbuminuria.

Conclusiones: la función renal de los pacientes con úlcera del pie diabético tuvo una franca mejoría después de ser tratados con Heberprot-P®.

Palabras clave: diabetes mellitus, función renal, filtrado glomerular, angiopatía diabética, pie diabético, factor de crecimiento epidérmico recombinante, Heberprot-P®.

ABSTRACT

Introduction: diabetic foot is the most feared vascular complication of diabetes, associated to non-traumatic amputations and disability in the patient, but diabetic nephropathy is another common complication that cannot be neglected. Heberprot-P® is the drug used in this type of ulcers to prevent amputation.

Objective: to determine the behavior of the renal function in patients with diabetic foot ulcers treated with Heberprot-P®.

Methods: one hundred diabetic patients, regardless of sex, age and type of diabetes, who were admitted to the National Institute of Angiology and Vascular Surgery with diagnosis of diabetic foot, were studied. The renal function of all of them was studied through the glomerular filtration before and eight weeks after treatment with Heberprot-P®.

Results: at the beginning of the study, 27 patients (27.00 %) were found to have occult renal disease (glomerular filtration lower than $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$). After the treatment, 18 patients (66.67 %) showed improved glomerular filtration. In those patients without previous renal damage, it was observed that 35 (47.95 %) improved their condition and 31 (42.96 %) got worse. It was also found that the glomerular filtration of 5 (16.13 %) of the latter, was less than $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, and the rest (83.87 %) showed reduction but within the normal limits.

Conclusions: the renal function of the patients with diabetic foot ulcer really improved after treatment with Heberprot-P®.

Keywords: diabetes mellitus, renal function, glomerular filtration, diabetic angiopathy, diabetic foot, recombinant human epidermal growth factor, Heberprot-P®.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es considerada un problema de salud a escala mundial, por sus elevadas tasas de incidencia y prevalencia; y por ser causa importante de morbilidad y mortalidad, además de constituir un factor de riesgo importante para la

aparición de otras enfermedades de origen vascular que se sitúan entre las primeras causas de muerte.¹⁻³

La complicación vascular más temida de la DM es el pie diabético y como consecuencia de este, la amputación no traumática de un miembro inferior, con la carga económica, y psicosocial que lleva aparejada.^{4,5} Se estima que casi el 20 % de las hospitalizaciones atribuidas a la diabetes son el resultado de úlceras e infección del pie; la mayoría tienen una epitelización exitosa, pero entre el 15 y el 20 % requieren de amputaciones del miembro inferior; sin embargo, se considera que aproximadamente el 50 % de dichas amputaciones podrían ser evitadas.^{6,7}

Otra de las complicaciones vasculares crónica en estos enfermos lo constituye la nefropatía diabética, afección renal progresiva e irreversible caracterizada por hipertensión arterial, presencia de microalbuminuria o proteinuria y disminución del filtrado glomerular. Esta entidad puede llevar a la enfermedad renal terminal y es causa importante de muerte e invalidez y se observa en mas de la mitad de los casos con nefropatía terminal. En la práctica clínica la progresión de la insuficiencia renal es valorada por el filtrado glomerular.⁸⁻¹¹

El Heberprot-P® es un fármaco cubano cuyo principio activo es el factor de crecimiento epidérmico recombinante (EGFhr). Estudios clínicos realizados en pacientes diabético con lesiones en el pie demuestran que la aplicación intralesional de dicho fármaco estimula la cicatrización y se observa la formación de tejido de granulación útil en el lecho de las úlceras de forma tal que se impide la amputación.¹²⁻¹⁵

La Sociedad Española de Nefrología registra que los factores de crecimiento como el de tejido conectivo (CTGF), el fibroblástico 23 (FGF 23), y otros, juegan un papel clave en el inicio y la progresión del daño renal,^{16,17} sin embargo, si bien es conocido los beneficios del Heberprot-P® sobre el pie diabético, se desconoce si tiene alguna relación con la progresión del daño renal crónico dado que su eliminación es a través del riñón, por tal motivo, es propósito de este trabajo, determinar el comportamiento de la función renal en pacientes con úlceras del pie diabético tratados con Heberprot-P®.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en 100 pacientes diabéticos ingresados en el Servicio de Angiopatía Diabética del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular entre enero y diciembre de 2011, con el diagnóstico de pie diabético y tratados por un periodo de ocho semanas con Heberprot-P®, formulación liofilizada para la administración parenteral producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB, Cuba).

La muestra estuvo compuesta por 100 pacientes diabéticos, 51 hombres y 49 mujeres, en un rango comprendido entre los 41 y 85 años de edad, y con un tiempo de evolución de la diabetes que osciló entre 5 y 32 años. Del total de pacientes, 69 presentaron pie diabético neuroinfeccioso y 31 pie diabético isquémico.

El estudio fue realizado según lo establecido en la Regulación de Buenas Prácticas Clínicas vigente en Cuba y en el Centro Estatal para el Control de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CECMED). Se respetó la integridad de los pacientes y se garantizó la confidencialidad de todos sus datos.

Se extrajeron de las historias clínicas las siguientes variables: la edad (años), el sexo (F/M), el tiempo de evolución de la diabetes (años), el peso corporal real (kg), el tipo de pie diabético según la clasificación etiopatogénica de *Mc Cook* y otros,¹⁸ las concentraciones de creatinina sérica (mg/dL) antes y ocho semanas después de tratamiento con Heberprot-P®.

Las concentraciones de creatinina sérica fueron determinadas en el Laboratorio de Bioquímica del instituto con el juego de reactivo "Creatinina" de la firma Helfa® Diagnósticos (Cuba), basado en el método de *Jaffé* (cinético). Se tomaron como valores normales las cifras entre 44 y 132,6 mmol/L, que trae el prospecto del juego de reactivo, independientemente del sexo del paciente.

El filtrado glomerular se estimó según la fórmula de *Cockcroft y Gault*,^{11,19} que necesita del paciente solo la edad, el sexo, el peso corporal y la concentración de creatinina sérica; en el caso del sexo masculino será:

Donde:

FG= filtrado glomerular.

La edad se expresa en años, el peso en kg y la concentración de creatinina en mg/dL.

En el caso del sexo femenino, el valor del filtrado glomerular se multiplicó por 0,85.

Se tomó el valor de 60 mL/min/1,73 m² como el de referencia para el filtrado glomerular, por lo que se consideró que todo valor inferior a este era indicativo de una enfermedad renal crónica.²⁰⁻²²

El grado de función renal se estimó restando al valor del filtrado glomerular final el inicial y se expresó en mL/min de filtrado glomerular.²³

Se evaluó el grado de la función renal a las ocho semanas de tratamiento con Heberprot-P® según los siguientes criterios:²⁴

- Regresión o mejoría: cuando el grado de la función renal fue mayor que +2 mL/min.
- Estabilidad: cuando el grado de la función renal osciló entre -2 y +2 mL/min.

- Progresión o pérdida: cuando el grado de la función renal fue menor que -2 mL/min.

Para mayor comprensión de los resultados se estratificó el universo en dos grupos de acuerdo a su función renal al inicio del tratamiento y se analizó el grado de función renal por separado en estos grupos.

Para el análisis estadístico se conformó una base de datos, que se procesó a través de un programa Stadistical Package of Social Sciences (SPSS) versión 11.5. Se utilizó la estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se encontró que en 27 pacientes (27,00 %) ya existía una enfermedad renal oculta (filtrado glomerular inferior de 60 mL/min/1,73 m²) al inicio del estudio, es decir, antes del tratamiento con Heberprot-P®, mientras que los 73 restantes (73,00 %) no presentaron daño renal (filtrado glomerular mayor o igual de 60 mL/min/1,73 m²).

El comportamiento del grado de la función renal a las ocho semanas de recibir el tratamiento con Heberprot-P®, en general, fue de mejoría en 53 de ellos (grado de función renal mayor de +2 mL/min), en 38 se observó un empeoramiento (grado función renal menor de -2 mL/min) y solo en nueve de los diabéticos se mantuvo estable (grado función renal entre -2 y +2 mL/min).

El comportamiento del grado de función renal en los 27 (27,00 %) pacientes que ya tenían daño renal no conocido, a las ocho semanas de recibir el tratamiento con Heberprot-P®, fue el siguiente: 18 (66,67 %) mejoraron su función renal, 7 (25,9 %) empeoraron y 2 (7,4 %) permanecieron estable.

Al realizar el mismo análisis, pero en los pacientes sin daño renal previo, se observó que 35 (47,95 %) mejoraron, 7 (9,59 %) permanecieron estable y 31 (42,96 %) empeoraron.

Al tratar de esclarecer lo ocurrido en los 31 pacientes sin daño renal previo que a las ocho semanas de tratamiento con Heberprot-P® tuvieron un deterioro de su función renal, y estudiar cuanto se había modificado su filtrado glomerular, se encontró que 5 (16,13 %) tenían un filtrado glomerular por debajo de 60 mL/min/1,73 m², y los 26 restantes (83,87 %), una disminución del filtrado glomerular pero dentro de los parámetros normales.

DISCUSIÓN

Hace más de una década que la DM encabeza la lista de las principales causas secundarias de insuficiencia renal crónica (IRC). En estos mismos años, en los Estados

Unidos, 35,3 % de todos los nuevos pacientes incluidos en tratamiento renal sustitutivo son diabéticos, mientras que en Europa lo es el 20 %.²³⁻²⁵

Encontrar en este estudio que el 27 % de los pacientes con pie diabético tenían ya antes del tratamiento con Heberprot-P® una enfermedad renal oculta, está en correspondencia con los resultados de *Hernández Rodríguez* y otros,²⁶ quienes registran el 31,8 % de enfermedad renal oculta en pacientes diabéticos de tipo 2, mientras que el 6,4 % de los diabéticos de tipo 1, ya estaban afectados por nefropatía.

Se ha señalado cierta relación del EGFhr con algunos casos de nefronoptisis en adolescentes.²⁷ En un estudio realizado en animales de experimentación con daño renal agudo a los cuales se le administró diferentes factores de crecimiento, tales como el EGFhr, el factor de crecimiento hepato-celular (HGF) o el factor de crecimiento de la insulina 1 (IGF-1), se observa una reducción de la mortalidad debido a una restauración y normalización de la función renal.¹⁹

Diferentes trabajos en la literatura relacionan el uso de los factores de crecimiento con la progresión del daño renal, en este sentido, el resultado de 38 % de empeoramiento del grado de la función renal aquí encontrado, está acorde con los resultados de *Sánchez E* y otros,¹⁶ quienes hallan una relación directa entre el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) y la progresión del daño renal. Además *Torguet P*,²⁸ plantea la relación entre el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) y el metabolismo fosfocalcico en la enfermedad renal crónica.

Aun existe determinada contradicción en el papel que juega el EGFhr sobre la función renal, algunos autores plantean que es un factor implicado en la progresión del daño renal,^{16,17-28} mientras que *Alcazar Arroyo*,¹⁹ expresa que este factor induce la restauración y la normalización de la función del riñón.

Es conocido que el Heberprot-P® no es utilizado en pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica o con cifras de creatinina por encima de 200 mmol/L, ambos son considerados como criterio de exclusión de los ensayos clínicos, sin embargo, en la práctica diaria con el uso del medicamento, los pacientes con pie diabético a quienes se les trató la lesión con Heberprot-P® no mostraron empeoramiento de su función renal e incluso muchos de ellos mejoraron sus valores de creatinina, lo que quedó demostrado en este estudio al encontrar que el 53 % de los pacientes tuvieron una mejoría de su función renal después de ocho semanas de tratamiento con Heberprot-P®, muy superior al 38 % que empeoró.

Al analizar el comportamiento de los dos grupos de pacientes de acuerdo a su función renal al inicio del tratamiento, se demostró que solo el 25,9 % de los pacientes que ya tenían un daño renal no conocido empeoraron su función renal y el 66,67 % presentaron una mejoría, resultado que no coincide con los autores que plantean que el EGFhr es un precursor del daño renal. También los resultados obtenidos en el grupo de pacientes que comenzaron el tratamiento con su función renal dentro de parámetros normales fueron alentadores, pues si bien el 42,96 % (31 pacientes) presentó una disminución de su filtrado glomerular, solo en cinco de ellos la disminución fue significativa, pues en el resto (26 pacientes) las modificaciones del filtrado glomerular no rebasaron los límites normales.

Hay que señalar que una de las limitaciones del estudio es que no se pudo contar con los valores de microalbuminuria de todos los pacientes, por lo que no fue incluido dicho

indicador en el estudio aunque es conocido que el mismo se altera en presencia de una nefropatía diabética.

Podemos concluir que la función renal de los pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P® evaluada a través del filtrado glomerular inicial, permite detectar pacientes con daño renal no conocido antes del tratamiento y una franca mejoría de la función renal después de ser tratados con el medicamento.

Se recomienda continuar los estudios para definir exactamente cómo actúan los factores de crecimiento sobre la función renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012 (Position Statement). *Diabetes Care*. 2012;35 (Suppl 1):S11-63.
2. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Situación de Salud en Cuba. Indicadores Básicos. La Habana: MINSAP; 2011 [citado 9 May 2012]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
3. Gallardo Pérez UJ, Seuc Jo AH, Zangronis Ruano L, Chirino Carreño N, López Nistal L, Barbería Elejalde O. Mortalidad prematura por angiopatía diabética periférica en Cuba en los años 1990, 1995 y 2000. *Rev Cubana Salud Pública*. 2006 [citado 11 May 2013];32(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issues&pid=0864346620060002&lng=en&nrm=iso
4. Pino AE, Taghva S, Chapman C, Bowker JH. Lower-limb amputations in patients with Diabetes Mellitus. *Orthopedics*. 2011;34(12):885-92.
5. Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu ZR. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 (Suppl 1):107-11.
6. García Herrera AL, Rodríguez Fernández R, Peña Ruiz VM, Rodríguez Hernández L, Acosta Cabadilla L, Febles Sanabria R, et al. El significado clínico del pie diabético. Análisis de 10 años. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2011 [citado 11 May 2013];12(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang08111.htm
7. Goicoechea Díaz P, Cabrera Cantelar N, Artaza Sanz HM, Suárez Cobas M. Caracterización clínica de pacientes diabéticos con lesiones infecciosas en amputaciones de miembros inferiores. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2011 [citado 11 May 2013];11(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol_11_2_11/ang05211.htm
8. Pérez-Oliva JF, Herrera R, Almaguer M. ¿Como mejorar el manejo de la enfermedad renal crónica? Consideraciones y recomendaciones prácticas. *Rev Habanera Ciencias Médicas*. 2008 [citado 11 May 2013];7(1). Disponible

en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000100009&lng=es

9. Atkins RC, Zimmet P. ISN-IFKF World Kidney Day Steering Committee. Diabetic kidney disease: Act now or pay later. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 6: 134-6.
10. Murphree DD, Thelen SM. Enfermedad Renal Crónica. *J Am Board Family Med.* 2010; 23(4): 542-50.
11. Van Biesen W, de Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, Vanholder R. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J.* 2007 [citado 7 Nov 2012]; 28: 478-83. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/28/4/478.short>
12. Montequin J, Infante E, Valenzuela C, Franco N, Savigne W, Artaza H, et al. Intralesional injections of citoprot-P (Recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcer with risk of amputation. *Intern Wound J.* 2007 [citado 7 Nov 2012]; 4(4): 333-43. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-481X.2007.00344.x/pdf>
13. Montequin J, Valenzuela C, Savigne W, Gonzalez O, Sancho N, Rivero F, et al. Intralesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcer: Multicenter, randomised, placebo-controlled doubleblind study. *Int Wound J.* 2009; 6: 432-43.
14. Berlanga J, Savigne W, Valdés C, Franco N, Alba JS, del Rio A, et al. Epidermal growth factor intra-lesional infiltrations can prevent amputation in diabetic patients with advanced foot ulcers. *Int Wound J.* 2006; 3: 232-9.
15. Hernández MJ, Llanes JA, Silvia D. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2009 [citado 12 Nov 2012]; 10(1): 3-11. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10-1-09/ang02109.htm>
16. Sánchez E, Rodríguez R, Rodríguez J, Rayego S, Rodriíguez RR, Rodriíguez E, et al. El factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF): factor clave en el inicio y la progresión del daño renal. *Nefrología.* 2009 [citado 12 Nov 2012]; 29(5): 382-91. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v29n5/02-revision1.pdf>
17. Flaquer M, Romagnani P, Cruzado JM. Factores de crecimiento y regeneración renal. *Nefrología (Madrid).* 2010; 30: 4-12.
18. Mc Cook MJ, Montalvo DJ, Ariosa CM, Fernández HP. Hacia una clasificación etiopatogénica del llamado pie diabético. *Angiología.* 1979; 31(1): 9-11.
19. Alcazar Arroyo R, Albalate M. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madrid).* 2010; 30(2): 143-6.

20. Correa Rotter R. Nefrología diabetica. En: Treviño Becerra A, editor. Tratado de nefrología. México, D. F.: El Prado; 2003. p. 663-73.
21. Biesen WV, De Bacquer D, Verbeke F. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. Eur Heart J. 2007;28:478-83.
22. Silva Ferrera J, Rizo Rodriguez R, Castañeda Márquez V, Hing León JR. Prevalencia y causas de la insuficiencia renal crónica en 2 áreas de salud de Santiago de Cuba. MEDISAN. 2008 [citado 3 May 2013];12(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol12_2_08/san01208.pdf
23. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67:2089-100.
24. Ruggenenti P, Shieppeti A, Remizzi G. Progression, remission, regression of chronic renal disease. Lancet. 2001;357(8):1601-8.
25. Rodríguez Constantín A, Rodríguez Beyrís RP. Insuficiencia renal crónica en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en un área de salud. MEDISAN. 2009 [citado 3 May 2013];13(6). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_6_09/san08609.htm
26. Hernández Rodríguez A, Rodríguez Constantín A, Rodríguez Beyris RP. Enfermedad renal oculta en pacientes con diabetes mellitus. MEDISAN. 2011 [citado 3 May 2013];15(3):293-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S102930192011000300004&lng=es&nrm=iso
27. Ramírez AE, Fernández C, Narváez D, Teneud L. Expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico en biopsias renales de pacientes con nefronoptisis del adolescente. Nefrología (Madrid). 2010;30(5):518-21.
28. Torguet P, Guasch B, Calabia J, Martín N, García I, Maté G, et al. Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) y metabolismo fosfocálcico en la enfermedad renal crónica. Nefrología (Madrid). 2012;32(5):647-54.

Recibido: 10 de agosto de 2013.

Aprobado: 7 de septiembre de 2013.

Yunisel Campos Acosta: Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro 1555 esq. a Domínguez. Cerro. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: yunisetc@infomed.sld.cu