

USO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO RECOMBINANTE HUMANO (EGF), EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO.

Use of Epidermal Growth Factor Recombinant Human (EGF), in diabetic foot ulcers

Dra. Rita Moreno Galíndez

RESUMEN

El pie diabético es una de las complicaciones frecuentes de la Diabetes Mellitus 2 mal controlada, se reporta una incidencia entre el 15 y el 30 % de úlceras en el paciente diabético durante su enfermedad, con un alto costo económico y social, debido a la prolongada estadía hospitalaria y a la alta tasa de amputaciones, que dificultan la reincorporación del paciente a la sociedad. Teniendo en cuenta la capacidad reparadora del factor de crecimiento epidérmico (EGF) el cual favorece el proceso de cicatrización al acelerar la regeneración epidérmica, se realiza un estudio observacional, retrospectivo en 300 pacientes tratados con EFG intradérmico, perilesional, dos veces a la semana hasta la granulación y/o completa cicatrización. Se logró cicatrización en un promedio de ocho semanas de tratamiento en un 40% de la población, un 30% no cicatriza, 20% abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas tales como fiebre, escalofríos, dolor, y un 10% ameritó amputación. Se concluye, que el tratamiento de elección del pie diabético es la prevención, pero el EGF intradérmico perilesional es una opción terapéutica efectiva para los pacientes con úlcera de pie diabético grado 1 al 4 de Wagner.

Palabras claves: Diabetes Mellitus - Pie Diabético - Factor de crecimiento epidérmico recombinante humano

ABSTRACT

The diabetic foot is one of the common complications of poorly controlled diabetes mellitus 2, an incidence between 15 and 30% of ulcers in diabetic patients during their illness is reported, with high economic and social costs due to prolonged hospital stay and the high rate of amputations, which hinder the reintegration of the patient into society. Considering the repair capacity of epidermal growth factor (EGF) which promotes the healing process to accelerate epidermal regeneration, an observational retrospective study was performed on 300 patients treated with intradermal perilesional EFG, twice a week until granulation and / or complete healing. Healing was achieved in an average of eight weeks of treatment in 40% of the population, 30% not healed, 20% discontinued treatment due to adverse reactions such as fever, chills, pain, and 10% required amputation. It is concluded that the treatment of choice for diabetic foot is prevention, but the perilesional intradermal EGF is an effective therapeutic option for patients with diabetic foot ulcer grade 1 to 4 of Wagner.

Key words: Diabetes Mellitus - Diabetic Foot - Factor human recombinant epidermal growth

Especialista II del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital tipo III "DR. Plácido Daniel Rodríguez Rivero" de San Felipe - Estado Yaracuy, Venezuela

Dirección:

Calle 33 entre avenida 7 y 8 Número 7-21 .Municipio Independencia. San Felipe- Estado Yaracuy.

Teléfono: 0254-2310537 / 2322920, 0414-5458777. Correo Electrónico: rijosefrank@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El pie diabético es definido por la OMS, como la infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica. Es una complicación crónica de la Diabetes Mellitus, constituye la causa más frecuente de amputación no traumática de miembros inferiores, de 15 a 60% más alta que en pacientes no diabéticos. Se atribuye a alteraciones neurovasculares, inmunológicas y tegumentarias producidas por hiperglucemia crónica. (1).

La DM ocasiona un deterioro del mecanismo reparativo y fallo en la yugulación de infecciones periféricas; sin embargo, el mecanismo por el cual el diabético no cicatriza se desconoce. Para Martínez, la cicatrización en el diabético se encuentra alterada por hiperglucemia, déficit de Insulina, fase inflamatoria reducida, falla migratoria de células, expresión insuficiente de Factores de Crecimiento que producen retraso en la cicatrización y cronificación de la úlcera.(2)

El principal objetivo del tratamiento de las úlceras en el pie diabético, es lograr la cicatrización a corto plazo para minimizar la probabilidad de complicaciones que termina en amputación. De allí que el cuidado local es indispensable al igual que el adecuado control metabólico.(2)

Según la Organización Mundial para la salud (OMS), la Diabetes Mellitus (DM) es un problema de salud pública en el mundo entero, para el año 2009, estimó que alrededor de 171 millones de personas eran diabéticas y que llegarían a 370 millones de personas en el 2030. En nuestro país, se estima que la prevalencia está entre el 5,1% y el 6,0% en pacientes adultos, lo cual nos indicaría que en Venezuela deben existir alrededor de 1.100.000 personas con diabetes; considerando que entre el 10 al 15 % desarrollan úlcera de pie diabético (UPD) en algún momento de su vida, se estimaría que no menos de 110.000 venezolanos padecerían esta lesión, lo que además ocasiona, incapacidad temporal o definitiva con amputación de uno o de

los dos miembros, lo cual constituye un grave problema socioeconómico. (3,4,5)

Basado en esta realidad galopante como sería una pandemia a nivel mundial, es una obligación de los diferentes sistemas de salud del mundo diseñar estrategias de prevención para evitar que esta situación ocurra, en Venezuela el Ministerio del Poder popular para la Salud (MPPS) a través de la Dirección General de Programas de Salud y bajo la responsabilidad del Programa de Salud Endocrino Metabólica, desarrolló el Sub-Programa Nacional de Atención Integral al paciente con Pie Diabético, Dicho programa ha sido preparado dentro del Convenio de Colaboración Cuba-Venezuela, contando con la participación de un grupo de especialistas cubanos en el área de angiología y con la introducción dentro del esquema de tratamiento, de Factor de Crecimiento Epidérmico Recombinante Humano (EGF) distribuidos en los diferentes niveles de atención del país.(6,7).

Los estudios sobre el Factor de Crecimiento Epidérmico Recombinante Humano (EGF) se iniciaron alrededor de 1950 cuando Rita Levi Montalcini desarrolló un modelo para el estudio del crecimiento neuronal y la regeneración tisular correspondiente, con el objetivo de demostrar la influencia de los tejidos vecinos o tejidos estromal. En 1955 Stanley Cohen se sumó a estos trabajos para definir si se trataba de un polipéptido o de un ácido nucleído, constituido por 53 aminoácidos, Para ello se utilizó veneno de serpiente, dada su conocida actividad hidrolizante sobre los ácidos nucleicos. (8,9)

El EGF se identificó inicialmente como una sustancia trófica por las actividades proliferativas y de estimulación del crecimiento de las células nerviosas. Se le llamó entonces "factor de crecimiento nervioso", más tarde se empleó el extracto de glándulas salivales de ratón adulto macho y se encontró relación entre esta sustancia y la apertura del párpado y el brote de los dientes del ratón. Fue nombrada «factor de crecimiento epidérmico», denominación que ha conservado hasta hoy. (8,9)

Mediante ingeniería genética (Biotecnología) se obtuvo un medicamento que contiene Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (EGF), como principio activo, inicialmente se aplicaba vía tópica en crema, pero en vista de su vida media corta, se diseñó una presentación liofilizada para usar vía parenteral ya sea intralesional y perilesional, en el sitio de la herida Su mecanismo de acción es estimular la granulación y la angiogénesis, la reepitelización de heridas diabéticas crónicas, atónicas, y refractarias a cicatrizar.(8,9)

Según Fernández, tres semanas de tratamiento con EGF han sido suficientes para observar granulación en más del 80% de pacientes con Úlceras de Pie Diabético, con lo cual se disminuye el riesgo de las amputaciones y se contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes ya que reduce el número y la extensión de debridaciones quirúrgicas ó remoción del tejido necrótico, además de prevenir las recaídas y reducir el tiempo de cicatrización. (10,11)12,13,14).

En Noviembre del 2009, el estado Yaracuy ingresa al Programa Nacional de Atención Integral al paciente con Pie Diabético, el cual se inicia con la presencia de un médico angiólogo encargado de entrenar al personal de las diferentes Unidades de Diabetes del Estado, en la aplicación de EFG y su seguimiento.

Para el momento de iniciar este estudio, las estadísticas presentadas por el MPPS desde agosto 2008 hasta 3 de julio de 2011, 25.973 pacientes diabéticos fueron tratados en el país y en el Estado Yaracuy se administró en 583 pacientes con úlcera en sus pies, de este grupo, 480 pacientes fueron tratados en la Unidad de Diabetes del Hospital Central de San Felipe durante el periodo 2009-2011. Actualmente, el personal de la Unidad dejó de usar el producto y el programa fue trasladado a la Unidad de Diabetes de la Unidad Sanitaria, en el municipio San Felipe del estado Yaracuy, Venezuela.

El objetivo de la investigación es evaluar el efecto terapéutico cicatrizante de la aplicación intradérmica, pe-

rilesional, del factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (EGF), en pacientes con úlcera de pie diabético, que consultaron a la Unidad de Diabetes del Hospital Central de San Felipe durante el periodo octubre 2009 y octubre 2011.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo, donde se evaluó la historia clínica de 300 pacientes diabéticos tipo 2, que consultaron a la Unidad de Diabetes del Hospital Central de San Felipe por presentar úlcera de pie diabético, grados 1 al 5, según la clasificación de Wagner, y fueron tratados con factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (EGF), durante el período comprendido entre octubre 2009 y octubre 2011.

La muestra se caracterizó según los criterios establecidos en el Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus, (15) sexo, edad, tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus, localización de la lesión y clasificaciones para pie diabético según la clasificación de Wagner. (16)

Antes de ser incluidos en el programa, a los pacientes se les realizan estudios paraclínicos de laboratorio (perfil20, perfil lipídico, perfil hepático, cultivo de la lesión) y de imagenología (Radiología de tórax , Radiología AP y Lat, del pie afectado, Mamografía, Ecosonograma Abdominopélvico con énfasis en el aérea renal y en el hombre se practica ecosonograma prostático) , además se le informa al paciente los beneficios y efectos de la administración del medicamento y se le solicitaba que firmaran un consentimiento informado elaborado para tal fin, tal como lo señala el protocolo para la aplicación del Programa de Atención integral al paciente con Pie Diabético(6,7)

Se consideró como criterios de inclusión en el estudio: edad mayor o igual a 18 años, presentar diabetes Mellitus complicada con pie diabético grado 1-5 según la clasificación de Wagner , lesiones ulcerosas con área < 1 cm²,

cifras de hemoglobina de 10 g/100 mL o mayor.

Asimismo, entre los Criterios de Exclusión para recibir el medicamento se encuentran: la presencia de procesos oncoproliferativos y/o enfermedades crónicas descompensadas: Cardiopatía isquémica. Diabetes mellitus (cetoacidosis y/o coma diabético). Insuficiencia renal (creatinina >200 mmol/L + oligoanuria). Pacientes con Neoplasia o seropositivos, portadores de enfermedades psiquiátricas que le impedían dar su consentimiento informado, embarazo o lactancia, infección local o lesiones isquémicas, presencia de evento adversos graves y el abandono voluntario al tratamiento

Todos los pacientes con pie diabético incluidos en la muestra, se les administró EFG a razón de 75 µg, diluido en 5 mL de agua destilada, 2 veces por semana, por vía perilesional e intralesional, hasta la aparición de tejido de granulación, que permitiera la cobertura cutánea mediante injerto de piel o hasta la completar la cicatrización

por segunda intención. Posterior a la aplicación de EGF, las lesiones se cubrieron con un apósito de gasa humedecido con solución salina, para evitar interferir con el efecto del producto, y finalmente se usa un vendaje suave para cubrir el pie.

El resultado de la respuesta terapéutica a la aplicación del EGF, en cada paciente se evaluó, según la siguiente escala de categoría:

- **Satisfactorio** (la lesión cicatrizó o al concluir la aplicación, la úlcera presentaba granulación útil sin necesidad de desarticulación o amputación)
- **No satisfactorio** (hubo que realizarle una desarticulación o amputación y/o presencia de eventos adversos graves Y/o fallecimiento).

La respuesta clínica objetiva fue evaluada en términos de cicatrización completa (CC), cicatrización parcial (CP), asimismo para la respuesta de formación de tejido de granulación se utilizó la escala que se expone a continuación:

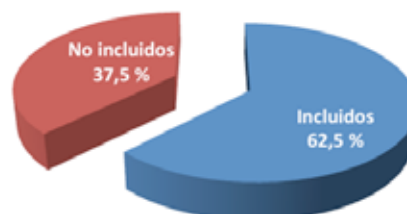
N°	Respuesta	% de Granulación
1	No respuesta (NR)	0 a 25 % de granulación del área lesionada.
2	Respuesta mínima (RM)	Mayor de 25 a 50 % de granulación del área lesionada.
3	Respuesta parcial (RP):	Mayor de 50 a 75 % de granulación del área lesionada.
4	Respuesta total (RT):	Mayor de 75 % de granulación del área lesionada.

Para evaluar la seguridad del producto se reportó: tipo y gravedad de los eventos adversos presentados por los pacientes incluidos en el programa

RESULTADOS

Gráfico N° 1

Pacientes con Úlcera de Pié diabético incluidos en el Programa de Atención Integral al Paciente con Pié Diabético .Periodo Octubre 2009-Octubre 2011

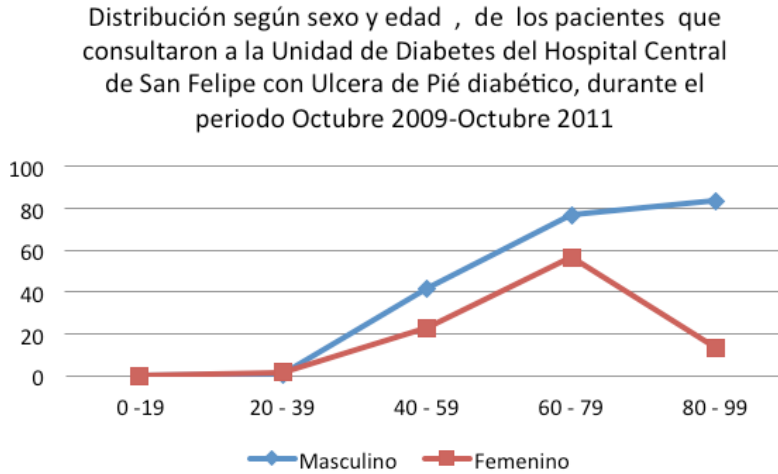


Fuente: Registro Historias Medicas Unidad de Diabetes Hospital Central de San Felipe 2009-2011

Estado Yaracuy, durante el periodo 2009-2011, se evaluaron 480 pacientes diabéticos con úlcera en sus pies, en la Unidad de Diabetes del Hospital Central de San Felipe, de

ellos el 62,5% fueron incluidos en el programa de aplicación de EGF y 37,5 %, no cumplían criterios de inclusión.

Gráfico N° 2

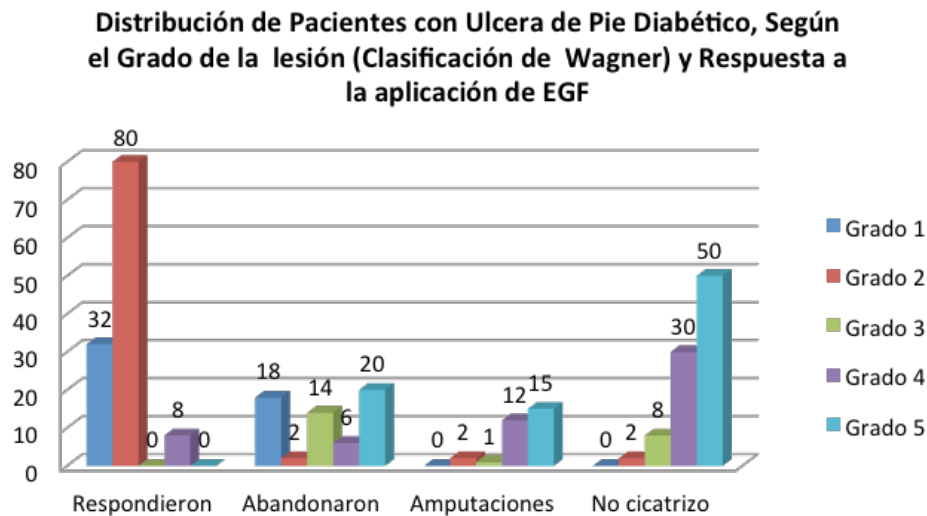


Fuente: Registro Historias Medicas Unidad de Diabetes Hospital Central de San Felipe 2009-2011

De los 300 pacientes diabéticos incluidos en el programa se encontró que el género masculino predominó con un 78% sobre el femenino con un 22%. Al distribuir los pa-

cientes por grupo etario se encontró que la mayoría se ubica entre los 60 y 79 años, siendo el paciente con menor edad de 38 años y el de mayor edad de 87 años.

Gráfico N°3



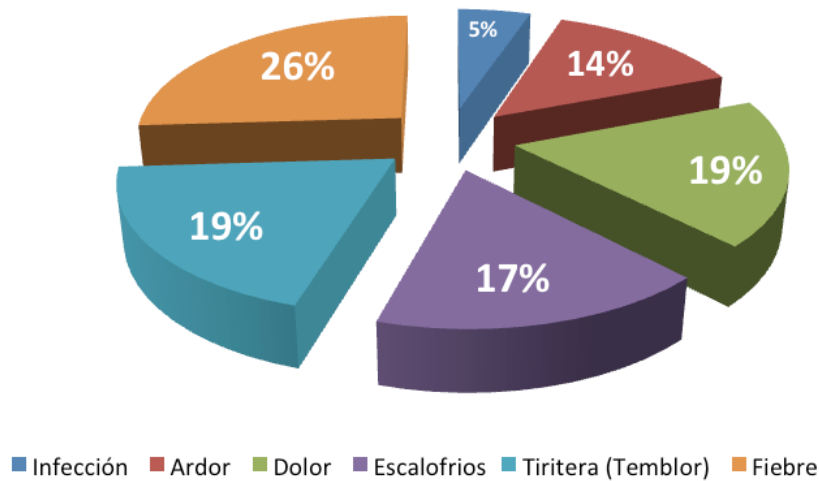
Fuente: Registro Historias Medicas Unidad de Diabetes Hospital Central de San Felipe 2009-2011

El 40% de los pacientes incluidos en el programa presentó respuesta satisfactoria a la aplicación del EFG, siendo los pacientes con pie diabético grado 1 y 2 los más beneficiados y el tiempo de respuesta satisfactoria se logro ente 2 y

14 semanas . En el 30 % la respuesta no fue satisfactoria ya que no hubo cicatrización de la herida, Un 20 % abandono el tratamiento por los efectos adversos que presentaban y el 10 % requirió amputación del miembro afectado.

Gráfica N° 4

Efectos adversos presentados por los pacientes diabéticos incluidos en el programa de aplicación de EGF



Fuente: Registro Historias Medicas Unidad de Diabetes Hospital Central de San Felipe 2009-2011

Todos los pacientes incluidos presentaron algún efecto adverso durante la primera dosis aplicada de EFG , como fue ardor, dolor , escalofríos y temblores. Estos efectos desaparecían a los pocos minutos. A partir de la segunda dosis se administró un comprimido de antihistamínico, pero a pesar de esto 60 pacientes (20%) presentaron eventos adversos que los obligaron a abandonar el programa.

Al momento de realizar el presente estudio, dos años después de la aplicación de la última dosis de EFG a los paciente, se observó durante la evaluación de la historia clínica, el reporte de otras patología, durante su seguimiento , tal es el caso de: (02) dos pacientes presentaron Linfoma No Hodgkin a los 10 y 19 meses de culminado el tratamiento, a (03) tres pacientes se le diagnosticó Cáncer prostático y a (05) cinco Cáncer Uterino. Se pudo evidenciar en las historias, que en estos pacientes no se cumplió

el protocolo enviado por el MPPS para la aplicación de EFG , ya que no tenían exámenes paraclínicos, por lo tanto no se puede conocer si las patologías neoplasias encontradas, estaban antes del inicio del producto.

Además se le aplicó a: 02 pacientes seropositivos y en 05 pacientes tratados por nefropatía diabética, a pesar de haber manifestado su condición antes de la aplicación de la primera dosis.

Existe dos casos aislados, actualmente en estudio, pero que no se ha podido determinar si es secundario a la manipulación del producto o no, uno de ellos es la del médico encargado de la aplicación del producto, en otro centro incluido en el programa de atención integral del pie diabético, con la aplicación de EGF, quien desarrollo un tumor de macula en ojo izquierdo, sin antecedentes de patología

previa y el otro caso es el de la enfermera encargada de preparar el producto en la Unidad, quien presentaba rash cutáneo y prurito en manos y cara después de manipular el medicamento y posteriormente desarrollo cuadro de hiperreactividad bronquial rebelde a tratamiento médico, y niega en todo momento patología bronquial o alérgica previa.

DISCUSIÓN

Al evaluar la historia clínica de los pacientes incluidos en el programa de atención integral al paciente con pie diabético, a quien se le aplicó de EGF, se encontró: Con relación a la caracterización de la muestra, la mayor prevalencia fue de diabetes tipo 2, coincidiendo con la literatura sobre el tema. El sexo masculino fue el más representado, como se reporta en otros estudios sobre EGF, en este sentido, hay autores que refieren que se puede establecer relación causal estadísticamente significativa entre el pie diabético y el sexo masculino.(1,2,3,14,15)

El Factor de Crecimiento Epidérmico ha sido el más estudiado de los factores de crecimiento, hasta los momentos no existen metanálisis ni ensayos clínicos controlados Fase III, los estudios encontrados en la literatura mundial, son escasos y controversiales, algunos no concluyentes y/o presentan errores metodológicos. Lo más llamativo es que en su mayoría son estudios realizados en animales. (7,8,9)

No han aparecido evidencias que demuestren que la aplicación del EGF a concentraciones suprafisiológicas conduzca hacia la genotoxicidad, mutagenicidad ni citotoxicidad, no obstante su aplicación debe estar basada en el análisis individualizado del riesgo y el beneficio que represente para cada paciente. (19,11,13, 14)

El advenimiento de los Factores de crecimiento ha provocado una nueva esperanza, para el tratamiento de las úlceras por pie diabético. Es así, como desde 1999 se comienza a utilizar el Factor de Crecimiento Humano Recombinante para el tratamiento de úlceras neuropáticas

y con componente isquémico. La literatura recoge datos estadísticos en los cuales se expresa hasta un 85% de aparición de granulación total en pacientes portadores de entidades graves del grado 1 al 4 de Wagner(10,11)

En el presente estudio se obtuvieron frecuencias elevadas de prevención de amputación con el uso del EGF, resultados similares se aprecian en el estudio piloto, y en la investigación clínica fase I-II publicada en el año 2007. (10,11,12,13)

En relación con los eventos adversos al igual que en el nuestro, el dolor local fue el más frecuentes, (7,10,11).

En diferentes estudios revisados sobre el Becaplermin (factor de crecimiento plaquetario), aprobado por la FDA5 y el Apligraf (un sustituto de piel obtenido por biotecnología), el rango de resultados satisfactorios en el tratamiento del pie diabético oscila del 40 al 50 %, resultados similares al obtenido en este estudio, siendo solo recomendado en los primeros grados de la clasificación de Wagner y en úlceras neuropáticas, no isquémicas. (17,18,19)

CONCLUSIONES

- El tratamiento de elección del pie diabético es la prevención, pero el EGF intradérmico perilesional es una opción terapéutica para los pacientes con ulcera diabética grado I,II,III de Wagner de etiología neuropática.
- El uso de Nepidermina es limitado debido al costo y accesibilidad (ya que solo llega a centros dispensadores de salud incluidos en el Programa Nacional de Atención Integral al paciente con pie Diabético del MPPS)
- Este medicamento lamentablemente se uso de manera indiscriminada a nivel de la Unidad de Diabetes del Hospital Central de San Felipe, ya que no se cumplió a cabalidad el protocolo diseñado para su uso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Boletín Programa de Diabetes 2009 <http://www.who.int/diabetes/es/index.html>
2. Martínez de Jesús F., Arenas H. Cicatrización, nutrición y diabetes. *Pié Diabético Atención Integral*. Mc Graw Hill 2da (2004) 63-78
3. Gallardo PV, Zangronis L, Hernández L. Perfil epidemiológico del pie diabético. *Angiología*. [serie en internet]. enero-diciembre 2004 <http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5>
4. Marinello RJ, Blanes MJL, Escudero RJR, Ibáñez EV, Rodríguez OJ. Consenso sobre pie diabético. *Angiología*. 1997 sept.-oct.;49(5):193-230.
5. International Diabetes Federation. *Diabetes'Voice*, .Epidemiología de la Diabetes Mellitus. 2010;55, www.idf.org/diabetesvoice
6. Ministerio del Poder popular para la Salud. Norma Programa Nacional de Salud Endocrinometabólica. Sub-programa de Atención Integral al paciente con pie diabético. 2008.
7. Berlanga, J, Montequin FJI, Programa Nacional de Heberprot-P. 2009. <http://heberprot-p.cigb.edu.cu>
8. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. 1962;237:1555-62.
9. Berlanga, J; Moreira, E. Wound healing promotion in rats treated with EGF is dose dependent. *Bioteconología Aplicada*, 1996, Vol. 13, No. 3; pp 181-185 3.
10. Fernandez Montequin, J, Infante CE, Valenzuela SC, Franco PN, Savigne GW, Artaza SH, et al. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *International Wound Journal*. 2007;4(4):333-43. .
11. Fernandez Montequin, J; Berlanga, J, Valdes, C; Franco, N; Savigne, W : Epidermal Growth Factors intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic wounds. *Int. Wound J*. 2006
12. Brown GL, Curtsinger JR, Brighthwell DM. Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor. *J Exp Med* 1986;163:1319-24.
13. Alent J, Rodríguez J, Lombardero J, Pérez R. Acción radioprotectora local del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante. Reporte preliminar. *Interferón y Biotecnología* 1989;6(1):62-6.
14. Shultz G. Recombinant growth factors for wound healing. *Avances Biotecnol Moderna* 1977;4. bvs.sld.cu/revistas/onc/vol14
15. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 1):S4-19.
16. Wagner FW. The diabetic foot. *Orthopedics*. 1987 January; 10(1):163-71.
17. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin. A human skin equivalent is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care*. 2001;24:290-5.
18. Wieman TJ, Smiel JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care*. 1998;21(5).
19. Curran MP, Plosker GL. Bilayered bioengineered skin substitute (Apligraf): a review of its use in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *BioDrugs*. 2002;16(6):439-55.

Caso N° 1

Paciente femenina de 54 años de edad, Diabética tipo 2 con 5 años de diagnosticada, 21 días antes de su evaluación presento flictena en pie después de usar un calzado nuevo, recibió seis infiltraciones y cicatrizó en su totalidad.



Caso N° 2

Paciente masculino de 45 años de edad, Diabética tipo 2, con 2 años de diagnosticado, 4 días antes de su evaluación presento traumatismo en pie al caer de escalera, fue masajeado y luego presenta absceso en planta de mediopie izquierdo. Después de múltiples limpiezas, Recibió 35 infiltraciones, cicatrizó en su totalidad.

