

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización clínica-demográfica y de eventos adversos durante el tratamiento con Heberprot-P

Perla María Trujillo Pedroza^{1*} , Asiris Mendoza Molina¹ , Magdenis Rivalta Morfa¹ , Maite George Arce¹ , Linnet Castellón Martínez¹ 

¹Policlínico Docente “Manuel Piti Fajardo”, Santo Domingo, Villa Clara, Cuba

*Perla María Trujillo Pedroza. perlamariatp@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: el Heberprot-P es un novedoso medicamento que ha llegado para la reducción de los riesgos de amputación; como cualquier medicamento no está desprovisto de eventos adversos.

Objetivos: caracterizar a los pacientes durante el tratamiento con Heberprot-P de acuerdo a variables demográficas y clínicas, así como describir los eventos adversos informados durante la terapia.

Métodos: se realizó en la Consulta de Atención Integral al paciente con úlceras del pie diabético del “Policlínico Manuel Piti Fajardo” de Santo Domingo, Villa Clara, un estudio longitudinal entre enero de 2017 y septiembre de 2019. La muestra fue de 104 pacientes a los que se les aplicó el Heberprot-P. Se utilizaron las variables: edad, sexo, clasificación de Wagner, clasificación etiopatogénica del pie diabético, efectividad del tratamiento y eventos adversos informados (se trataron la frecuencia, la intensidad, la gravedad y la relación de causalidad).

Resultados: predominaron las féminas y los pacientes con más de 60 años (67,31%). Prevalcieron, según la clasificación de Wagner para la úlcera de pie diabético, el grado 1 (73,08%), y según la etiopatogenia, los pacientes con pie neuroinfeccioso (58,65%). Se apreció una efectividad total del 90,38% al tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron el ardor, el dolor y la cefalea. Predominaron los eventos adversos dependientes del modo de administración y del producto en sí (ardor y dolor), en su mayoría de intensidad leve y causalidad definida.

Conclusiones: se confirmó el efecto beneficioso del Heberprot-P en úlceras de pie diabético para lograr la granulación, los eventos adversos asociados al tratamiento presentan similares características a lo informado a nivel nacional e internacional.

Palabras clave: Heberprot-P; pie diabético; reacciones adversas

ABSTRACT

Introduction: Heberprot-P is a novel drug that has come for the reduction of amputation risks; like any drug it is not devoid of adverse events.

Objectives: to characterize patients during Heberprot-P treatment according to demographic and clinical variables, as well as to describe adverse events reported during therapy.

Methods: a longitudinal study was conducted at the Comprehensive Care Clinic for patients with diabetic foot ulcers at "Policlínico Manuel Piti Fajardo" in Santo Domingo, Villa Clara, between January 2017 and September 2019. The sample was 104 patients who were applied the Heberprot-P. Variables used were: age, sex, Wagner's classification, etiopathogenic classification of the diabetic foot, treatment effectiveness and reported adverse events (frequency, intensity, severity and causality relationship were addressed).

Results: females and patients over 60 years old predominated (67.31%). According to Wagner's classification for diabetic foot ulcer, grade 1 prevailed (73.08%), and according to etiopathogenesis, patients with neuroinfective foot prevailed (58.65%). Total effectiveness of treatment was 90.38%. The most frequent adverse events were burning, pain and headache. Adverse events dependent on the mode of administration and the product itself (burning and pain) predominated, mostly of mild intensity and defined causality.

Conclusions: the beneficial effect of Heberprot-P in diabetic foot ulcers to achieve granulation was confirmed. Adverse events associated with treatment present similar characteristics to those reported at national and international level.

Key words: Heberprot-P; diabetic foot; adverse reactions

Recibido: 10/03/2020

Aprobado: 05/04/2020

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es el paradigma de las enfermedades de la civilización. En las últimas décadas se han realizado estudios epidemiológicos que muestran un aumento sin pausa en el número de casos y de la prevalencia de la enfermedad, actualmente unos 422 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes, una cifra que probablemente se duplicará en los próximos 20 años.^(1,2)

La DM puede presentarse a cualquier edad, pero investigaciones concluyen que existe un incremento de la enfermedad en pacientes con más de 60 años.^(2,3) Se plantea que una de cada tres personas que viven con DM están alrededor de los 65 años de edad. En 2017 se informaron 327 millones de personas diabéticas con edades entre 20 y 64 años y 123 millones alrededor de los 65 años; se estima que para 2045 esta última cifra ascienda a los 253 millones.⁽⁴⁾ Este aspecto merece una especial atención porque son las personas mayores las que sufren con mayor frecuencia de enfermedades crónicas. Si a eso se suma el consumo de medicamentos por las múltiples enfermedades crónicas que presentan, los síntomas transitorios y la automedicación se está ante un verdadero problema que cada día se torna más grande y peligroso.⁽⁵⁾

Una de las complicaciones crónicas más temida de la DM y que se deriva del exceso de glucosa en sangre de forma continuada es el síndrome del pie diabético y, dentro de él, la úlcera del pie diabético (UPD) por las repercusiones que tiene para el paciente, la familia y la sociedad: la pérdida de la extremidad, la dependencia y la baja calidad de vida.^(6,7)

Esta complicación se presenta entre el 15 y el 25% de los pacientes diabéticos a lo largo de su vida y es la causante del 50 y hasta el 95% de los casos de amputación no traumática de miembros inferiores.^(8,9)

Ante la necesidad creciente de minimizar esta complicación el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología desarrolló el Heberprot-P, un producto inyectable, que tiene como ingrediente farmacéutico activo el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCEhr) que, al ser infiltrado en los planos subyacentes de la lesión, promueve la granulación y la cicatrización sostenida de las úlceras neuropáticas o neuroisquémicas, profundas, complejas y resistentes a las terapias convencionales.⁽⁸⁾

Su seguridad y su eficacia se han demostrado en siete estudios clínicos que han abarcado desde un estudio piloto en 29 pacientes hasta un estudio fase III, aleatorio y controlado, en 149 pacientes de 20 hospitales cubanos. La práctica médica ha confirmado esos resultados porque desde 2007 se implementa la farmacovigilancia activa prospectiva.⁽⁸⁻¹⁰⁾

En la actualidad hay un creciente interés por los asuntos relacionados con la seguridad de los medicamentos porque se percibe que, junto a los grandes beneficios, se pueden originar graves daños y la sociedad reclama que se reduzcan al máximo los riesgos de las terapéuticas.

La farmacoepidemiología es una rama de la salud pública esencial para cualquier sistema sanitario porque permite valorar el efecto de los fármacos sobre la morbilidad y la mortalidad en una población definida.

La farmacovigilancia (FV) es una de las estrategias principales de la farmacoepidemiología y se define como la ciencia y las actividades relativas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados o a cualquier otro problema relacionado con ellos.⁽¹¹⁻¹³⁾

El Heberprot-P, como cualquier otro medicamento sujeto a investigaciones clínicas, no está desprovisto de eventos adversos (EA), en este sentido es indudable que los miembros del equipo básico, que juegan un papel fundamental en la primera trinchera de salud, deben poseer conocimientos claros y precisos de los distintos aspectos de la FV. Toda información que al respecto se brinde a estos profesionales debe desempeñar un papel fundamental en la calidad de su actuación.

Se realizó la presente investigación con el objetivo de caracterizar a los pacientes durante el tratamiento con Heberprot-P de acuerdo a variables demográficas y clínicas, así como describir los eventos adversos informados durante la terapia.

MÉTODOS

Tipo de estudio: descriptivo-longitudinal

Ubicación témporo-espacial: Consulta de Atención Integral al paciente con UPD del Área de Salud que atiende el Policlínico Docente "Manuel Piti Fajardo" del Municipio de Santo Domingo, de la Provincia de Villa Clara, en el período comprendido de enero de 2017 hasta septiembre de 2019

Muestra: 104 pacientes a los que se les aplicó el Heberprot-P por presentar UPD que cumplieron con los criterios de inclusión y previo consentimiento informado

Criterios de inclusión: conformidad con el consentimiento informado otorgado por escrito previo a cualquier procedimiento, tener edad igual o mayor de 18 años, con diagnóstico de DM tipo 1 o 2, presentar UPD neuroinfeccioso o neuroisquémico, grados 1, 2 o 3 según la clasificación de Wagner

Criterios de exclusión: pacientes con enfermedades del tejido conectivo, enfermedades sistémicas descompensadas o graves, historia o sospecha de neoplasia maligna, enfermedades psiquiátricas o neurológicas, hemoglobina <100g/l, creatinina >200micromol/l, hipersensibilidad al producto, embarazo y lactancia

Las variables demográficas a estudiar fueron la edad y el sexo; entre las clínicas estuvieron la clasificación de Wagner para la UPD, la clasificación etiopatogénica del pie diabético y la efectividad del tratamiento; otra variable a estudiar fueron los EA informados (se trataron la frecuencia, la intensidad, la gravedad y la relación de causalidad).⁽¹³⁾

Definición conceptual de algunas variables

Efectividad del tratamiento: la variable principal para medirla fue la granulación completa capaz de provocar el cierre total de la lesión por segunda intención (75% o más de la lesión), también para medir la efectividad se tomó en cuenta el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la granulación completa (ocho semanas o 24 dosis)

EA: cualquier manifestación médica indeseable y no intencionada que ocurriera en un paciente del estudio desde el primer ciclo de tratamiento con Heberprot-P hasta el último, independientemente que estuviera o no relacionada con el tratamiento. De este modo se incluyeron cualquier signo, síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso del producto, existiera o no una relación de causalidad. Las exacerbaciones de síntomas y enfermedades que estaban presentes antes del estudio también se incluyeron como EA.⁽¹³⁾ Se excluyeron las EA por sangre y hemoderivados.

Criterios de intensidad de los EA:

1. Intensidad leve: EA que el sujeto tolera bien, que no interfiere con las actividades cotidianas. No requiere tratamiento y no interrumpe la administración
2. Intensidad moderada: EA que interfiere en las actividades cotidianas. Requiere tratamiento y no necesariamente requiere la suspensión del tratamiento causante
3. Intensidad severa: EA que impide las actividades cotidianas. Requiere la suspensión del fármaco y la administración de un tratamiento específico.

Criterios para definir un EA como grave (incluyeron la presencia de alguna de las siguientes condiciones):

1. Amenaza la vida del paciente
2. Produce la muerte del paciente
3. Causa la hospitalización o la prolonga

4. Produce una incapacidad/invalidez significativa permanente.

Criterios para evaluar la relación de causalidad entre cada evento y el fármaco en estudio:

1. Definido: un evento que muestra una relación temporal razonable, sigue una relación conocida al fármaco, no existe una explicación razonable de que sea producido por otros factores como el estado clínico del paciente o las drogas concomitantes administradas, desaparece cuando se detiene la administración y reaparece cuando se reinicia la exposición o se produce una reacción positiva en el sitio de aplicación
2. Probable: un evento que muestra una relación temporal razonable, muestra una respuesta conocida al fármaco, no se puede explicar por otros factores como el estado clínico del paciente o las drogas concomitantes administradas, desaparece cuando se detiene su administración pero no se confirma con la re exposición
3. Posible: un evento que muestra una relación temporal razonable, puede o no seguir una respuesta conocida a la droga pero que puede estar producido por otros factores como el estado clínico del paciente o las drogas concomitantes administradas
4. Condicional: la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición o el empeoramiento del evento llevan a descartar una relación causal o se confirma otra causa y no existe indicación de que el fármaco participe en la aparición o el empeoramiento del EA.

Métodos y técnicas utilizadas

El fármaco en estudio se administró por vía intralesional, a razón de 75ug, siempre después de la cura de las lesiones, con una frecuencia de tres veces por semana. La administración se mantuvo hasta lograrla granulación del 75% o más de la lesión o alcanzar un máximo de ocho semanas de tratamiento. La reconstitución y la dilución del bulbo se realizó con 5ml de agua de inyección y el producto se distribuyó en la lesión aplicando de 0,5 a 1ml en cada infiltración hasta lograr administrar todo el volumen del producto preparado (5ml).

Se recogió la información a través de una guía de revisión documental a los cuadernos de recogida de datos de la Consulta de Atención Integral al paciente con UPD y al modelo de EA durante el tratamiento confeccionado al efecto.

La información fue recogida por el médico prescriptor del Heberprot-P (observado, comunicado espontáneamente o preguntado) en las evaluaciones programadas, durante la etapa de tratamiento y bajo la supervisión del fármacoepidemiólogo municipal.

La información se procesó de forma computadorizada, se utilizaron los procesadores de datos Microsoft Office Access 2016, se determinaron las frecuencias absolutas y relativas, así como el promedio de edad.

Se cumplió con las exigencias éticas de las investigaciones en salud, los resultados solo fueron con fines científicos y no se incluyeron datos que pudieran servir para identificar a los integrantes de la muestra.

RESULTADOS

En relación con la composición de la muestra el 58,65% fue del sexo femenino y el 36,54% estuvo entre 60 y 69 años; 70 pacientes (67,31%) tenían 60 años y más. El 73,08% presentaba UPD en grado 1 de la clasificación de Wagner y según la etiopatogenia el 58,65% presentaban pie diabético neuroinfeccioso (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes según las características demográficas y clínicas

| Variable | Criterio | No. | % |
|------------------------------|-----------------|------------|-------|
| Sexo | Femenino | 61 | 58,65 |
| | Masculino | 43 | 41,35 |
| Edad | <40 | 2 | 1,92 |
| | 40-49 | 9 | 8,65 |
| | 50-59 | 23 | 22,12 |
| | 60-69 | 38 | 36,54 |
| | ≥70 | 32 | 30,77 |
| | Promedio edad | 60,22 años | |
| Clasificación de Wagner | Grado 1 | 76 | 73,08 |
| | Grado 2 | 24 | 23,08 |
| | Grado 3 | 4 | 3,85 |
| Clasificación etiopatogénica | Neuroinfeccioso | 61 | 58,65 |
| | Neuroisquémico | 43 | 41,35 |

En relación a la efectividad del tratamiento con Heberprot-P se apreció que en 94 pacientes (90,38%) se logró la granulación completa, mientras que en 73 (70,19%) se presentó al menos un EA durante la terapia.

En este estudio, en 631 ciclos de tratamiento, el 31,70% informó al menos un EA. En total se informaron 258 EA, agrupados en 11 tipos.

En la Tabla 2 se muestra la frecuencia de EA. Los más frecuentes fueron el ardor y el dolor en el sitio de inyección (32,94% frente a 27,52%), así como la cefalea (16,28%); dentro de los eventos frecuentes la infección local se presentó en 10 momentos (3,87%): seis se consideraron como infección local leve y cuatro como moderada según el Sistema de clasificación de UPD emitido por el Grupo de Trabajo Internacional del pie diabético.

Tabla 2. Frecuencia de aparición de los eventos adversos tras la administración del Heberprot-P

| Frecuencia | Eventos adversos | No. | % |
|--------------------------------------|------------------------|-----|-------|
| Más frecuentes ≥ 1/10 | Ardor | 85 | 32,94 |
| | Dolor | 71 | 27,52 |
| | Cefalea | 42 | 16,28 |
| Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10 | Escalofrío | 23 | 8,91 |
| | Temblores | 17 | 6,59 |
| | Infección local | 10 | 3,87 |
| | Crisis vagal | 3 | 1,16 |
| Poco frecuentes ≥ 1/1000 a <1/100 | Dolor miembro afectado | 2 | 0,78 |
| | Crisis hipertensiva | 2 | 0,78 |
| | Náuseas | 2 | 0,78 |
| | Diarrea | 1 | 0,39 |

Solo cuatro EA fueron considerados como graves. Se correspondieron con los informados como infección local moderada al requerir los pacientes que lo presentaron de hospitalización para un adecuado tratamiento.

Dentro de los eventos se destacaron los de intensidad leve (80,62%). Según la relación de causalidad se determinó que predominaron los definidos (64,73%), seguidos de los posibles (17,44%), ambos con un predominio en la categoría de leve; los cuatro EA severos se correspondieron con los graves y la relación de causalidad fue considerada como probable (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los EA según intensidad y relación de causalidad o imputabilidad

| Evento Adverso n/% | Condicional | % | Posible | % | Probable | % | Definido | % |
|-----------------------------------|--------------------|-------------|----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
| Leve 208/80,62% | 9 | 3,49 | 27 | 10,47 | 15 | 5,81 | 157 | 60,85 |
| Moderado 46/17,83% | 5 | 1,94 | 18 | 6,98 | 13 | 5,04 | 10 | 3,87 |
| Severo 4/1,55% | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1,55 | 0 | 0 |
| Total | 14 | 5,43 | 45 | 17,44 | 32 | 12,40 | 167 | 64,73 |

DISCUSIÓN

El Heberprot-P es el único medicamento eficaz para la cicatrización de las UPD. Su administración a la par del control metabólico reduce el riesgo de amputación y mejora la calidad de vida de los pacientes afectados.⁽⁷⁻¹⁰⁾

El comportamiento demográfico de los pacientes tratados presentó un comportamiento similar al informado en el estudio post-comercialización, fase IV y multicéntrico, con participación del nivel primario y secundario de atención de la salud, entre los años 2007 y 2010, en el que predominó el sexo femenino en un porcentaje superior (más del 50% de los pacientes) y la edad promedio fue de alrededor de los 63 años.⁽⁸⁾

Resultados similares fueron los obtenidos por Inglés Maury en 2012 sobre la terapéutica ambulatoria con Heberprot-P en cinco Policlínicos del Municipio Guantánamo que resultó en un predominio del sexo femenino en un 58,3%.⁽¹⁴⁾ En contraposición González Benavides, en su estudio "Resultados de la utilización del Heberprot-P",⁽¹⁵⁾ realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, durante el año 2012, encontró que los pacientes masculinos fueron los de mayor presentación (50,8%), resultados que discrepan de los obtenidos por este autor para esta variable; sin embargo, coincide en relación a la edad de presentación porque en el estudio de González Benavides hubo un predominio de los pacientes entre 60 y 69 años. Otros autores como Verdaguer Pérez y colaboradores⁽¹⁶⁾ informaron un predominio de los pacientes con edades entre 60 a 69 años, del sexo masculino, y la media de edad fue de 63,4 años.

En el Área de Salud del Policlínico Docente "Manuel Piti Fajardo" de Santo Domingo en una investigación sobre el tratamiento con Heberprot-P realizada

entre los años 2012 y 2015, se encontró un predominio del pie diabético neuroinfeccioso en el 78,6% de los pacientes que tuvieron una evolución no satisfactoria; en este estudio resultó que el 58,65% de los pacientes presentaban como clasificación etiopatogénica el pie neuroinfeccioso, resultado algo inferior al que se obtuvo en la misma Área de Salud años atrás.⁽⁷⁾

En el estudio clínico fase IV la mayor parte de los pacientes que recibieron tratamiento en el nivel primario de atención de la salud padecían UPD neuropáticas (60,3%) y de los grados 1 y 2 de la clasificación de Wagner (44% frente a 11,8%). Estos resultados se corresponden para el tipo de pie diabético, con un comportamiento algo superior para la clasificación de Wagner en sus grados 1 y 2 (73,08% frente a 23,08%).⁽⁸⁾

González Benavides⁽¹⁵⁾ obtuvo también en su estudio un amplio predominio de los clasificados como neuroinfeccioso (72,7%), aunque para la clasificación de la UPD apreció un predominio en los grados 2 y 3 (28,1% frente a 37,8%), lo que se corresponde con el nivel en el que recibieron atención los pacientes (nivel secundario); estos resultados difieren de los apreciados por el autor en cuanto a la clasificación de la UPD, aspecto que se deriva de la labor comunitaria en el nivel primario de atención de la salud y la pesquisa activa, las que son vitales para que los pacientes se detecten en estadios precoces.

En el ámbito del nivel primario de atención de la salud el concepto de prevención primaria cobra especial importancia y se justifica en la necesidad de detectar qué factores de riesgo son los que con mayor frecuencia aparecen en los pacientes diabéticos, evento que facilitaría realizar una estratificación del riesgo y que resulta necesario como paso previo para el establecimiento de futuras estrategias preventivas.^(6,17)

Del año 2009 al 2011 se realizó en Argentina un estudio en el que con una muestra de 124 pacientes con diabetes y con una dosis de 75ug de Heberprot-P administrado peri e intralesional se obtuvo que el 91% de los pacientes presentara una respuesta parcial de granulación, con un 70% de presencia de granulación total con cierre de la úlcera.⁽¹⁸⁾ En Venezuela, en un estudio realizado por Montequin con la aplicación intralesional del Heberprot-P, se obtuvo una completa granulación del 73% de los casos y en una media de ocho semanas.⁽¹⁹⁾

Silva Pupo y colaboradores mostraron que de 36 pacientes con diagnóstico de úlceras complejas del pie diabético tratados con Heberprot-P alcanzaron tejido de granulación 18 casos (50%).⁽²⁰⁾

La presente investigación muestra un comportamiento superior al de los estudios mencionados; el encontrar que el 90,38% de los pacientes tratados lograron granulación completa en sus lesiones antes de las ocho semanas de tratamiento muestra la efectividad del medicamento. Estos resultados están en correspondencia con los informados por otros autores.^(9,10,14)

Está publicada una variabilidad en los por cientos de granulación de la lesión, lo que hace difícil el contraste de los resultados. En la propia Área de Salud del año 2010 a 2017 se realizó un estudio a 225 pacientes que recibieron tratamiento con Heberprot-P y se constató que el 87,1% presentó granulación completa,⁽²¹⁾ cifra ligeramente inferior a la informada en la misma Área de Salud en el período de estudio actual.

Estudios de FV han confirmado que el Heberprot-P es eficaz y seguro a corto y largo plazos. En el ensayo clínico fase II los EA más frecuentes con el uso de FCEhr fueron la infección local (19,6%), el ardor y el dolor en el sitio de aplicación (17,1%), los tiriteos (14,6%) y los escalofríos (12,2%); en cuatro se encontró una relación de causalidad definida y en uno probable. En el ensayo fase III los EA más frecuentes fueron el dolor en el sitio de administración (30,9%), el ardor en el sitio de administración (24,2%), la infección local (16,1%) y los escalofríos (10,7%).

En la aplicación controlada se trataron, en total, 93 pacientes y los EA principales fueron el dolor (20,4%), el ardor (10,8%), la fiebre (9,7%), los escalofríos (7,5%), los tiriteos (5,4%), la sobregranulación (4,3%), la infección local (4,3%) y la linfangitis aguda (22%).⁽⁸⁾

En este estudio el ardor en el sitio de la administración fue el evento más frecuente, en casi su totalidad de intensidad leve y causalidad definida. El comportamiento de otros EA también fue muy similar a los informados en estos estudios para el dolor en el sitio de administración, los escalofríos, los temblores o tiriteos y la infección local; la mayoría de los EA son de intensidad leve o moderada, así como dependientes del producto en si y del modo de administración. Estos resultados están en correspondencia con los informados por otros autores.^(9,14,18,22)

Otro EA fue la cefalea, que tuvo un comportamiento superior a los conocimientos disponibles sobre el fármaco; en su mayoría de intensidad leve y de imputabilidad condicional al poder ser explicada por algunas condiciones clínicas de los pacientes, además porque la secuencia temporal entre el inicio del evento y el evento en si no era favorable. En el estudio de Yera y colaboradores este evento solo se presentó en el 1,0%, también mayoritariamente de intensidad leve.⁽¹⁰⁾

En la investigación "Complicación que se presenta en los pacientes al tratamiento con Heberprot-P en un área de salud",⁽⁷⁾ específicamente en el Área de Salud del Policlínico Docente "Manuel Piti Fajardo" de Santo Domingo, se determinó que la infección local fue la complicación más frecuente y la hiperglucemia el principal factor de riesgo. En el estudio actual el evento infección local tuvo un comportamiento algo inferior al informado en ese momento; esta variación se atribuye al tratamiento intensivo que se ha implementado en el Área de Salud en aras de lograr el control metabólico óptimo, procurando en cada paciente un tratamiento con insulina, independientemente de cómo tenga la glucemia.

En la actualidad el paradigma terapéutico de la DM y sus complicaciones ha variado, con un enfoque más centrado en el paciente y no tanto en la enfermedad; se plantea la necesidad de incluir en las decisiones terapéuticas el criterio, las expectativas y las experiencias del paciente, así como las comorbilidades de interés pues incrementan el riesgo de morbilidad y mortalidad.^(23,24) Este planteamiento de la Doctora Navarro Despaigne en el V Congreso Internacional: Combatiendo la diabetes y sus complicaciones más severas, de 2018, brinda un enfoque más personalizado de cómo se debe afrontar el reto que supone tratar al paciente diabético más allá del medicamento adecuado o seguir al pie de la letra un protocolo de actuación; el mayor logro

estará en convencer y negociar con el paciente y su red de apoyo cuál es el tratamiento ideal para él.

En la presente investigación hubo cuatro EA graves, los que se correspondieron con el evento de infección local moderada. Según la relación de causalidad se consideraron probables por cumplir con tres de los criterios establecidos (secuencia temporal razonable, respuesta al fármaco conocida y mejoría de la reacción al retirar el fármaco). El evento se consideró grave pues los pacientes que los presentaron requirieron de la hospitalización para un adecuado tratamiento.

En el estudio de Álvarez Crespo,⁽²²⁾ que tuvo como objetivo caracterizar los EA informados durante el tratamiento con Heberprot-P en diferentes instituciones de salud se obtuvo como resultado 11 EA graves (0,7%): cinco fueron por infección local severa y según la relación de causalidad se consideraron posibles.

El Doctor Garelli⁽¹⁸⁾ determinó en un estudio internacional que los EA serios con el uso de Heberprot-P fueron minoritarios y la tolerancia fue buena.

En el caso de las infecciones moderadas lo más importante es el control metabólico, que se debe acompañar del control de las enfermedades asociadas y de un buen apoyo familiar, además del tratamiento quirúrgico, los que convencionalmente se conocen por desbridamientos, desarticulación de artejos y amputaciones menores. Igualmente se recomienda la antibioticoterapia de amplio espectro.⁽²⁵⁾

El conocimiento de aspectos relevantes de la FV asociada al uso del Heberprot-Pen el nivel primario de atención de la salud ha permitido trazar estrategias para minimizar al máximo la repercusión en el paciente y el nivel de aceptación a la terapia.

Ante la ocurrencia de EA se debe observar la evolución clínica del paciente y administrar terapia medicamentosa (analgésicos y antihistamínicos, entre otros) en función del tipo de manifestación y de la severidad. Frente a eventos moderados se debe considerar la interrupción del tratamiento temporalmente, evaluar la evolución del paciente y, una vez que hayan aminorado, reanudar la administración.

Ante la presencia de un EA grave la conducta médica estará condicionada por la situación clínica específica. En ocasiones el paciente requerirá un tratamiento multidisciplinario.⁽⁸⁾

CONCLUSIONES

En este estudio predominan las féminas, los pacientes con más de 60 años, la úlcera grado 1 y el pie diabético neuroinfeccioso, además se confirmó el efecto beneficioso del fármaco en el tratamiento de las UPD para lograr la granulación y los EA asociados al tratamiento con Heberprot-P en el Área de Salud presentan similares características a lo informado a nivel nacional e internacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biblioteca Médica Nacional. Diabetes. Estadísticas Mundiales. Factográfico salud [Internet]. 2019 Jun [citado 05/02/2020];5(6):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2019/06/factografico-de-salud-junio-2019.pdf>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017 [citado 05/02/2020]. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: MINSAP; 2019 [citado 05/02/2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%3%b3nico-Espa%3%b1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
4. Son JW, Lee SS, Kim SR, Yoo SJ, Cha BY, Son HY, et al. Low muscle mass and risk of type 2 diabetes in middle-aged and older adults: findings from the KoGES. Diabetologia [Internet]. 2017 May [citado 05/02/2020];60(5):865-872. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-016-4196-9>. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4196-9>
5. Domínguez Torres R, Hechavarría Espinosa A, Ortiz González LM, Suarez Rodríguez MJ. Polifarmacia en la tercera edad. Algunas consideraciones. Rev Electrón [Internet]. 2015 [citado 05/02/2020];38(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/607/pdf_228
6. Díaz Díaz O, Orlandi González N. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético en el nivel primario de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 78-114.
7. Trujillo Pedrosa PM, George Arse M, Ortega Sánchez JR. Complicación que se presenta en los pacientes al tratamiento con Heberprot-p en un área de salud. Acta Méd Centro [Internet]. 2017 [citado 05/02/2020];11(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/827/1069>
8. Colectivo de autores. Infiltración del Heberprot-p. Un tratamiento eficaz para la úlcera de pie diabético; 2^{da} ed. La Habana: Editorial Elfos Scientiae; 2009. p. 22-34.
9. Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, Mola EL, Galán-Naranjo K, Ramírez-Navas M, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. Int Wound J [Internet]. 2009 [citado 06/02/2020];6(1):67-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19291119>. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x>
10. Yera IB, Alonso L, Álvarez A, Debesa F. Postmarketing effectiveness and safety of Heberprot-P for diabetic foot ulcer treatment in Cuba. Biotecnol Apl [Internet]. 2010 Abr-Jun [citado 06/02/2020];27(2):127-128. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200007&lng=es&nrm=iso&tlnq=en
11. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman-Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. Ciudad México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
12. Flórez J. Farmacología Humana. 6^{ta} ed. Barcelona: Masson; 2014.
13. Jiménez G, Alfonso I, Calvo DM, López M, Broche L, Lara C. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Unidad Coordinadora Nacional; 2011.
14. Inglés Maury D, Pérez Inglés L, Serrano Frómata L, Tudela Turcáz L, Fernández Arnejo L. Terapéutica ambulatoria con Heberprot-P en pacientes con úlceras de pie

- diabético. Rev Inf Cient [Internet]. 2014 [citado 05/02/2020];87(5):914-922. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1076>
15. González Benavides C, Pérez Mederos LM, Peraltas Pérez G. Resultados de la utilización del heberprot-P®. Acta Méd Centro [Internet]. 2014 [citado 05/02/2020];8(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/192>
16. Verdaguer Pérez L, Muguercia Silva JL, Ayala Lafargue D, Bertrán Bahades J, Estrada Ladoy L. Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. MEDISAN [Internet]. 2017 Ago [citado 05/02/2020];21(8):993-999. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000800005&lng=es
17. Turns M. Prevention and management of diabetic foot ulcers. Br J Community Nurs [Internet]. 2015 Mar [citado 05/02/2020]; Suppl Wound Care: S30, S32, S34-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25757381>
18. Garelli Guillermo, Calvagno M, Tolstano A, Carrio M, Bullo F, Gómez R. Tratamientos de úlceras severas de pie diabético con factor de crecimiento epidérmico recombinante (Heberprot-p®). Rev Argent Cir Cardiovasc [Internet]. 2012 Nov-Dic [citado 05/02/2020];10(3):153-162. Disponible en: http://www.caccv.org.ar/raccv-es-2012/RACCV_X_nro3_2012_Art_pag153_ESP.pdf
19. 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-controllet-double-blind study. Int Wound J [Internet]. 2009 Dec [citado 05/02/2020];6(6):432-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20051095/>
20. 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 [Internet]. 2015 Jul-Ago [citado 05/02/2020];19(4):357-365. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400007
21. Trujillo Pedroza PM, George Arce M, Valdés Morales Y, Ortega Sánchez JR, Mendoza Molina A. Resultados del Programa de atención integral al paciente con pie diabético. Acta Méd Centro [Internet]. 2018 [citado 05/02/2020];13(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/982/1261>
22. Álvarez Crespo I AR, Alonso Carbonell L, Yera Alós I, García Milián AJ, Marrero Miragaya MA. Caracterización de los eventos adversos reportados durante el tratamiento con Heberprot-P® en cuatro provincias de Cuba. Rev Horizonte Sanitario [Internet]. 2015 [citado 05/02/2020];14(2):42-46. Disponible en: <http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/950/889>
23. Navarro Despaigne DA. Diabetes mellitus in the elderly from the foot to the head. V Congreso Internacional: Combatiendo la diabetes y sus complicaciones más severas. Matanzas; 2018.
24. Díaz Díaz O. La importancia de desarrollar estructuras eficientes de educación terapéutica en pacientes con diabetes. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2016 May-Ago [citado 05/02/2020];27(2):120-122. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532016000200001&lng=es
25. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ, International Working Group on the Diabetic Foot. The IWGDF guidance on the management and prevention of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. Diabetes

Metab Res Rev [Internet]. 2016 Jan [citado 05/02/2020];32(supl 1):2-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26409930>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

PMTP: Organizó la investigación, gestionó información, analizó los resultados y preparó el documento final.

AMM: Elaboró el instrumento de medición y gestionó información.

MRM: Realizó el procesamiento estadístico y gestionó información.

MGA: Recolectó la muestra del estudio, aplicó el medicamento y gestionó información.

LCM: Analizó los resultados y gestionó información.

Todos los autores revisaron la redacción del manuscrito y aprobaron la versión finalmente remitida.