

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN PODOLOGIA**



**Título del Trabajo Fin de Grado: TRATAMIENTO CON FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO EN LA CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS Y ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO**

**AUTOR:** Gema Gimeno González

**Nº expediente:** 392

**TUTOR:** Juan José Ballesta Payá

**Departamento y Área:** Departamento de Farmacología, Pediatría y Química orgánica. Área Farmacología

**Curso académico** 2015 - 2016

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>4-5</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
<b>MÉTODOS</b>	<b>6</b>
• <b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>7</b>
• <b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>7</b>
• <b>EVALUACIÓN DE LA CALIDAD</b>	<b>8</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>8</b>
• <b>SELECCIÓN DE ESTUDIOS</b>	<b>8</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>18</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>19</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>20</b>



## **RESUMEN**

El pie diabético es una de las principales complicaciones en las personas que padecen diabetes. En la siguiente revisión bibliográfica se identificó un total de 6 ensayos clínicos controlados aleatorizados, que incluyeron un total de 349 pacientes. Los estudios evaluaban la curación de las heridas o úlceras de grado 3-4 (Escala de Wagner) mediante el tratamiento con factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P®) inyectable frente a la curación de las úlceras grado 1-2 mediante el tratamiento con factor de crecimiento epidérmico (Beta-Urogastrona® gel y Actovegin® crema) vía tópica. A pesar de la heterogeneidad de algunos estudios se podría concluir que el factor de crecimiento epidérmico es efectivo tanto para las úlceras de menor extensión como para las úlceras más avanzadas.

Palabras clave: Factor, crecimiento, epidérmico, úlceras, diabéticas, pie, tratamiento

## **ABSTRACT**

Diabetic foot is one of the main complications in people who suffer from diabetes. The following literature review identified a total of 6 clinical trials randomised controlled trials, involving a total of 349 patients. Studies evaluating healing from wounds or ulcers of grade 3-4 (scale of Wagner) through (Heberprot-P) injection front epidermal growth factor treatment to cure ulcers grade 1-2 by treatment with epidermal growth factor (Beta-Urogastrone gel and Actovegin cream) topically. Despite the heterogeneity of some studies is might conclude that epidermal growth factor is effective for most advanced ulcers both lesser extent ulcers.

Key words: epidermal, growth, factor, ulcer, diabetic, foot, treatment

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en la población, suponiendo una importante repercusión biológica, psicológica y social debida principalmente a la disminución de la calidad de vida de la persona<sup>1</sup>. Los criterios que definen a un paciente diabético consisten en una cifra de glucosa en ayunas en sangre igual o superior a 126mg/dl, una hemoglobina glicosilada (HbA1C) superior al 6,5 % o una glucemia igual o superior a 200mg/dl tras un test de sobrecarga oral de glucosa<sup>2</sup>.

Aproximadamente el 15% de los pacientes diabéticos adultos desarrollarán durante el curso de la enfermedad una úlcera en las extremidades inferiores; el 85% presentarán ulceraciones en la zona anterior del pie seguida de amputaciones; el 34% de las úlceras del pie diabético desarrollarán otra úlcera dentro del año tras la cura de la herida y se estima que la tasa de desarrollo de una nueva úlcera será del 70% a los 5 años de la curación. Todo ello se traduce en un aumento de las complicaciones de la diabetes así como la prevalencia de la enfermedad en el área social y económica<sup>3</sup>.

El pie diabético se caracteriza por ser un pie en el que aparecen heridas y úlceras debido a la disfunción de los nervios periféricos<sup>4</sup>. Las heridas producidas en este tipo de pacientes son una de las principales complicaciones de esta enfermedad<sup>5</sup>, dividiéndose sus causas en neuropáticas, angiopáticas, infecciosas y traumáticas<sup>1</sup>. El sistema de estadio de lesiones de pie diabético más conocido es la clasificación de Wagner (Tabla 1), descrita por primera vez en 1976 por Meggitt pero popularizada por Wagner en 1981. Este sistema consiste en la clasificación en 6 grados, describiendo cada uno un tipo de lesión<sup>3</sup>.

Tabla 1: Clasificación de Wagner según las lesiones del pie diabético<sup>6</sup>

GRADO	LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
0	Ninguna, pie de riesgo	Helomas, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformidades óseas
1	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor total de la piel
2	Úlceras profundas	Penetra en la piel grasa, ligamentos pero sin infectar el hueso, infectada
3	Úlceras profundas más abscesos (osteomielitis)	Extensa y profunda, secreción, mal olor
4	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o de los dedos, talón o planta
5	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos

La complicación más temida de la diabetes mellitus es el pie diabético y como consecuencia de éste la amputación de un miembro, con la carga psicológica y social que ello conlleva. En Cuba, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), ha desarrollado el medicamento Heberprot-P®, un factor de crecimiento humano epidérmico recombinante (EGFhr), producto único en el mundo para el tratamiento de esta entidad que propone cambios en los conceptos quirúrgicos del pie diabético, que abre un gran abanico de posibilidades para el abordaje terapéutico de esta entidad y mejora de la calidad de vida del paciente diabético<sup>4</sup>. La infiltración local del factor de crecimiento epidérmico de heridas complicadas en pies diabéticos es una modalidad de tratamiento alternativo basada principalmente en dos evidencias experimentales: impide la aparición de úlceras tróficas y necrosis de las extremidades tras la denervación y aparece actividad proteolítica en el exudado de las heridas agudas.

El depósito de Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Rcombinante (EGFhr) en los estratos de células profundas de la piel permite dos principales acciones farmacológicas indispensables para la curación de heridas crónicas: la cito-protección y la proliferación de los fibroblastos y células endoteliales, lo que induce a la progresiva granulación<sup>7</sup>.

Las dos presentaciones farmacéuticas de factor de crecimiento vía tópica para el tratamiento de úlceras neuropáticas son la denominada Actovegin® crema fabricada por Nycomed Pharma en Austria (también indicada en úlceras varicosas y cualquier tipo de úlcera con una película grasa<sup>8</sup>), y la denominada Beta-Urogastrona® gel de 15gr<sup>9</sup>.

En esta revisión se pretende observar si este tratamiento alternativo para la cicatrización de heridas consigue ser efectivo en una población adulta afectada por úlceras de pie diabético de grado 1 a 3 según la clasificación de Wagner.

## **OBJETIVOS**

Conseguir una cicatrización completa de las heridas y las úlceras en pacientes diabéticos con el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante y describir las reacciones adversas relacionadas con la administración de este producto

## **MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos:

- PubMed
- Tripdatabase
- Cochrane Library
- Google Académico

Los términos que se utilizaron para la búsqueda:

- "Growth factor"
- "Growth factor AND diabetic foot"
- "Growth factor AND infection diabetic foot"
- "Heberprot-P"
- "Granulation growth factor AND diabetic foot"

- “Factor de crecimiento”
- “Factor de crecimiento Y pie diabético”

Se han combinado las palabras claves con el conector para poder encontrar artículos válidos para el objetivo del trabajo. Se utilizó el conector “AND” para dar una mayor sensibilidad y especificidad a la búsqueda.

Los artículos incluidos fueron ensayos clínicos controlados y multicéntricos, revisiones sistemáticas, guías de la práctica clínica, publicados en inglés y en castellano, que evaluaban la eficacia del factor de crecimiento epidérmico en las úlceras isquémicas y neuropáticas del pie diabético.

Los criterios de inclusión:

- Úlceras neuropáticas
- Úlceras isquémicas sin necesidad de revascularizar
- Pacientes con úlcera crónica en el pie y sin infección
- Tamaño de la úlcera  $\leq 50 \text{ cm}^2$  en el área
- Edad de los pacientes entre 18 y 70 años

Los criterios de exclusión:

- El factor de crecimiento recombinante de plaquetas en úlceras del pie diabético
- Úlceras isquémicas con necesidad de revascularización
- Pacientes que estaban siendo tratados con antibiótico sistémico antes de la administración del EGFhr
- Enfermedades crónicas no compensadas
- Tumores malignos
- Enfermedades psiquiátricas o neurológicas que podrían perjudicar el consentimiento informado
- El uso de inmunosupresores o corticoides
- Embarazadas y lactancia

## Evaluación de la calidad

Para saber si los ensayos eran de calidad buena debían de cumplir unos criterios de selección que fueran aleatorizados, doble ciego y tuvieran el fármaco a intervenir con su posología y duración.

## **RESULTADOS**

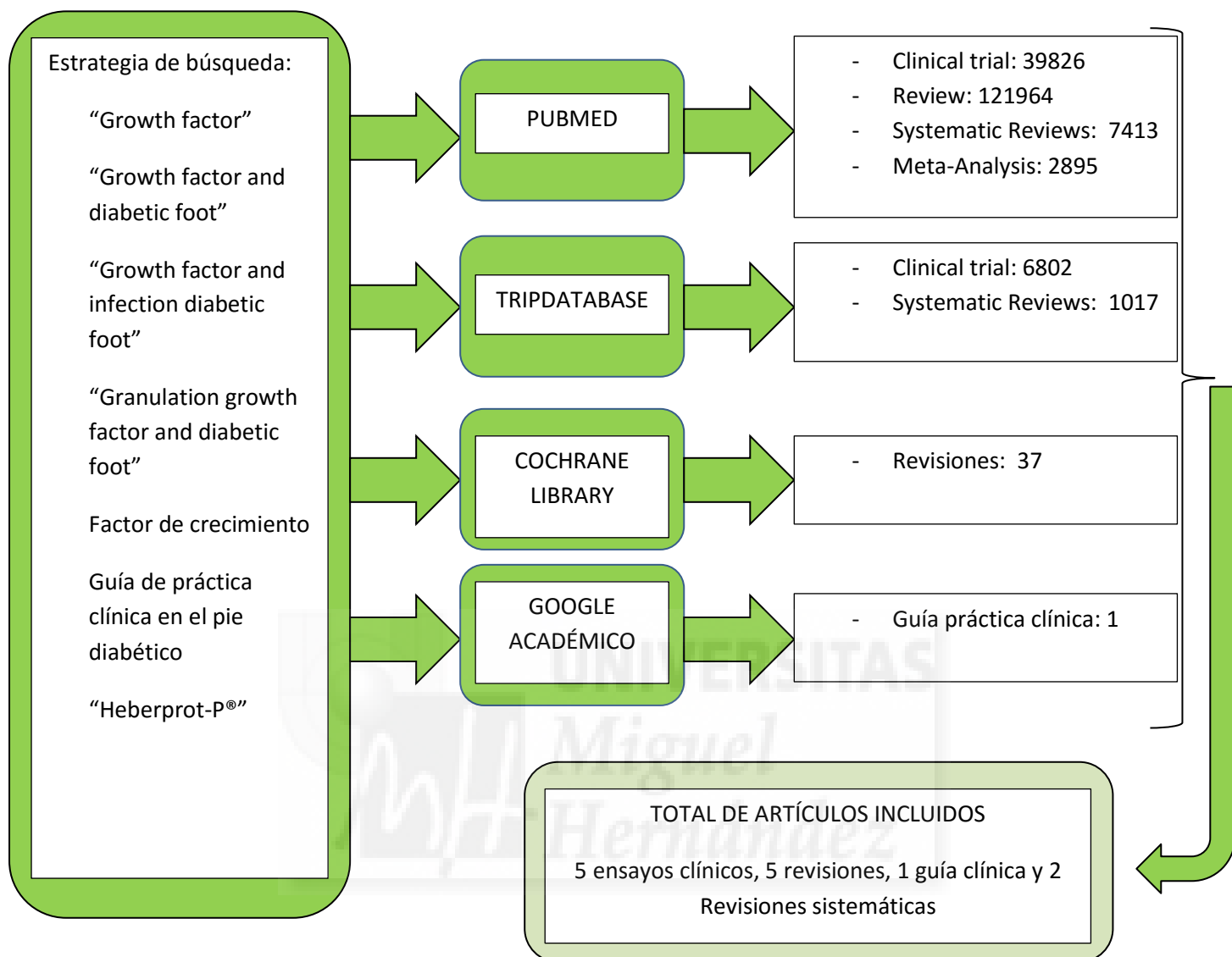
### Selección de estudios

En las bases de datos sobre las que se realizaron las búsquedas fueron encontrados un total de 1.167.012 entradas sin restricciones. Tras la aplicación de los filtros (Clinical trial, Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis) (figura 1) se redujeron a un total de 144.115 estudios, de los cuales se tuvieron que excluir 144.102 porque no cumplían con los criterios de calidad, además de que muchos de ellos eran duplicados. Finalmente, fueron 13 los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad y que, por tanto, se incluyeron en la revisión.

Los criterios de calidad seleccionados fueron que los participantes fueran asignados de forma aleatoria y ciega, que los resultados se midieran de forma fiable y del mismo modo para todos los participantes, y que el análisis estadístico fuera el adecuado.



Figura 1: Datos de búsqueda con filtros



La población a estudiar la constituyeron pacientes diabéticos mayores de 18 años de edad, con una amplia evolución en el tiempo de la enfermedad y con más de una lesión en la extremidad inferior.

Tabla 2: muestra de estudio

SEXO	MEDIA DE EDAD	MEDIA TAMAÑO DE LAS ÚLCERAS	GRADO DE LAS ÚLCERAS
Mujeres	51-70 años	7,5/21,20 cm <sup>2</sup>	1-2 Neuropáticas
Hombres			3-4 Isquémicas

En 3 estudios se trataron las úlceras de grado 3-4 de la escala Wagner con factor de crecimiento epidérmico inyectable (Heberprot-P®) durante un tiempo aproximado de 8 semanas de tratamiento, mientras que 2 de

los ensayos clínicos los autores trataban las úlceras de grado 1-2 con factor de crecimiento epidérmico vía tópica (Beta-urogastrona® y Actovegin®) durante el mismo intervalo de tiempo de tratamiento.

Tabla 3: Características principales de los ensayos clínicos en úlceras de Grado 3-4

ARTÍCULO	TIPO DE ESTUDIO	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	INTERVENCIÓN DEL FÁRMACO	TIPO DE LESIÓN
EC de Valenzuela Silva y col <sup>10</sup>	2 ensayos multicéntricos  Doble ciego  Aleatorizados (uno de ellos controlados con placebo)	190	Heberprot-P® Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFhr)  75 µgr 3veces/semana  25 µgr 3veces/semana  Hasta completar la granulación o un máximo de 8 semanas	Tamaño medio de la úlcera fue de 22cm <sup>2</sup> (75%>10cm <sup>2</sup> ), las lesiones fueron del 57% isquémica, y los grados de clasificación de Wagner 3 y 4 fueron 73,7 y 26,3%, respectivamente  Cada paciente tenía una sola lesión
EC de Dumantepe M y col <sup>11</sup>	Ensayo clínico controlado	17	Heberprot-P® Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (EGFhr)  75 µgr 3 veces por semana durante 5-8 semanas	Úlceras de varias semanas de evolución
EC de Montequín J y col <sup>13</sup>	Ensayo clínico controlado	20	Heberprot-P® Factor de Crecimiento Humano Recombinante) (EGFhr)  75 µgr durante 3v/semana	Úlceras de más de 4 semanas de evolución Tamaño de la úlcera 16,3/21,3 cm <sup>2</sup>

Heberprot-P®<sup>15</sup>: Es un producto que contiene factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para la infiltración peri e intralesional de las heridas, la evidencia revela que acelera la cicatrización de las úlceras profundas y complejas, tanto isquémicas como neuropáticas y reduce las amputaciones relacionadas con la diabetes. El factor de crecimiento se inyecta profundamente en la parte inferior de la herida y contornos estimulando una respuesta farmacodinámica más eficaz en términos de crecimiento del tejido de granulación y cierre de la herida. Es una única terapia para las heridas crónicas más complicadas y recalcitrantes por lo general asociadas con alto riesgo de amputación.

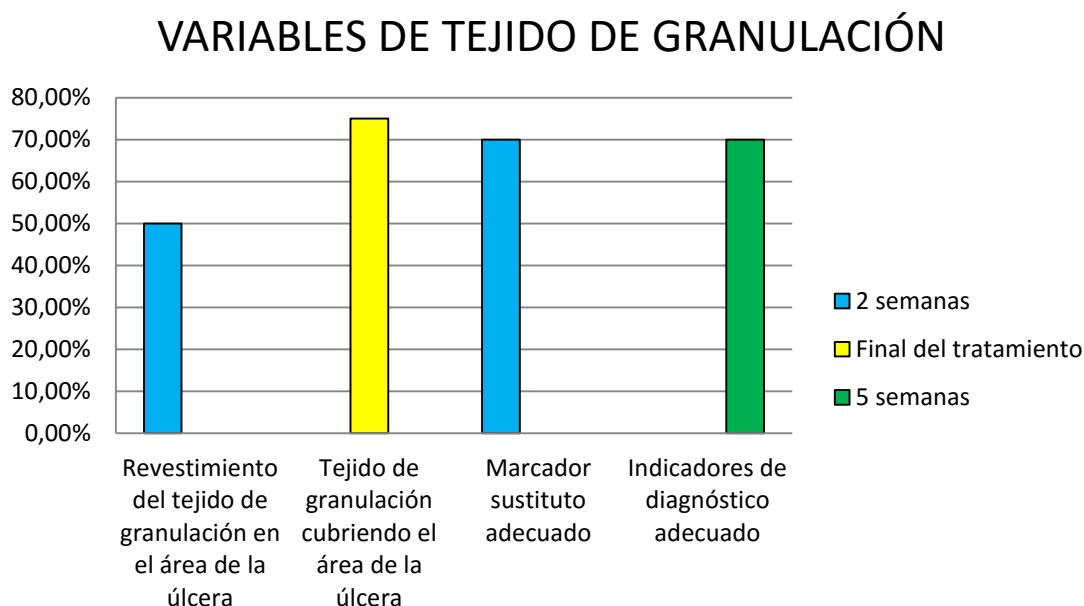
En el ensayo clínico de Valenzuela Silva y col<sup>10</sup>, se estudiaron 190 pacientes con el objetivo de determinar si los marcadores indirectos de cierre parcial de la herida propuestos para las úlceras neuropáticas y las pequeñas úlceras del pie diabético, se podían extrapolar a las lesiones avanzadas y si el desarrollo del tejido de granulación podía ser utilizado para la predicción de una curación completa.

La aplicación intralesional de Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (EGFhr) fue utilizada como adyuvante a la atención estándar, que incluía desbridamiento (en ocasiones llegando a una amputación menor), curas en ambiente húmedo, descarga selectiva de presiones y uso de antibióticos en caso de ser necesarios.

La confirmación de los resultados solo pudo ser valorada mediante la variación en el porcentaje (al menos un 0,75% o no) del tejido de granulación que cubría el área de la úlcera (figura 2), ya que durante el periodo de tratamiento no fue posible la estandarización de una medida precisa del área de la herida y porcentaje parcial de granulación debido a que algunos pacientes no habían logrado el cierre total de la herida en el momento en el que fueron evaluados.

El uso de factor de crecimiento a dosis de 75µgr evidenció un resultado significativo en cuanto a la cicatrización de las heridas y las dos variables dependientes consideradas de granulación (revestimiento del tejido y tejido de granulación), mientras que la dosis de 25 µgr no obtuvo efectos significativos sobre dicha cicatrización

Figura 2: Formación del tejido de granulación en la úlcera



EC de Dumantepe M y col<sup>11</sup>, estudiaron los efectos clínicos de la administración intralesional de factor de crecimiento epidérmico (EGF) hasta completar el cierre de la herida. La población a estudio fue de 17 pacientes con úlceras de más de 4 semanas de evolución. En todos ellos la respuesta completa de granulación se logró en una media de 6,6 a 32,4 días, mientras que el cierre completo de la herida se consiguió en 16 casos (94,1%) entre los 4,7 y 53,1 días. Los efectos adversos más frecuentes fueron la sensación de quemazón, temblores, escalofríos y dolor en el lugar de la administración. Tras un año de seguimiento solamente 1 paciente recidivó.

El objetivo del estudio de Fernández-Montequín JI y col<sup>13</sup> era investigar los efectos clínicos de la administración de Heberprot-P® Factor de Crecimiento Humano Recombinante (EGFhr) hasta conseguir el cierre total de las heridas, ya que estudios anteriores habían demostrado que una formulación a base de factor de crecimiento epidérmico podía mejorar el tejido de granulación de las úlceras de alto grado. Se estudiaron un total de 20 pacientes, con úlceras en de más de 4 semanas de evolución. La media del tamaño de la úlcera fue de  $16,3 \pm 21,3 \text{ cm}^2$ . El tratamiento consistió en inyecciones intralesionales de 75  $\mu\text{gr}$  de Heberprot-P® 3v/semana hasta la consecución del cierre total de la herida. La respuesta completa de granulación se logró en todos los pacientes  $23,6 \pm 3,8$  días. El cierre completo de la herida se obtuvo en 17

casos a los  $44,3 \pm 8,9$  días. No fue necesaria la amputación en ninguno de los casos y solamente se documentó una recaída. Los efectos adversos más frecuentes fueron temblores, escalofríos, dolor y mal olor e infección local en el lugar de la administración.

Figura 3: Berlanga J y col<sup>12</sup> trataron la úlcera grado 3-4 con factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P®) de izquierda a derecha: Antes de la primera inyección de Heberprot-P®:  $21,8\text{cm}^2$ , después de 7 semanas de tratamiento:  $0,5\text{cm}^2$  y en la semana 11 la úlcera estaba curada.

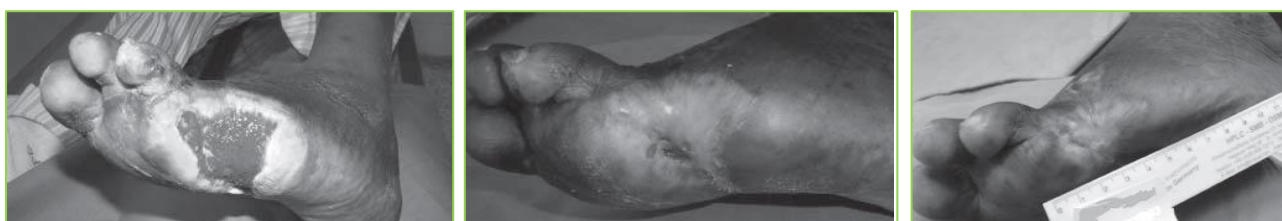
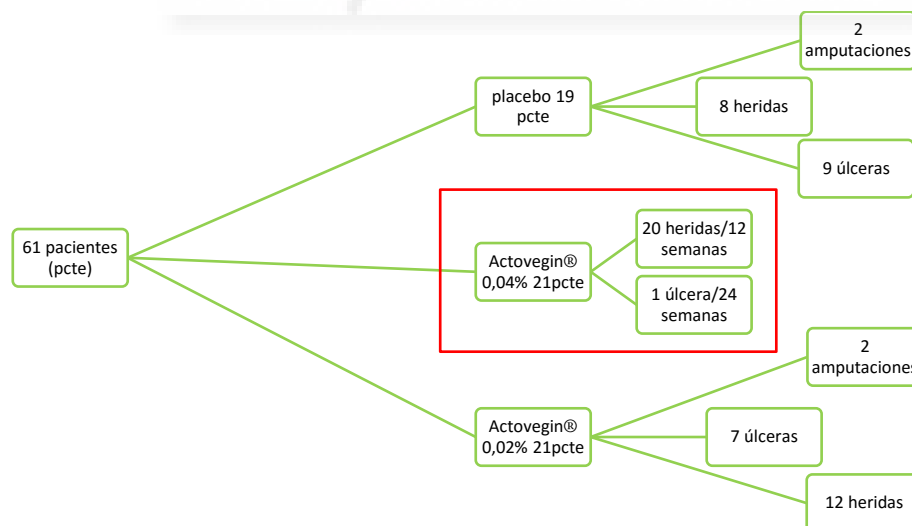


Tabla 4: Características principales de los ensayos clínicos en úlceras de Grado 1-2

ARTÍCULO	TIPO DE ESTUDIO	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	INTERVENCIÓN DEL FÁRMACO	TIPO DE LESIÓN
EC de Wo Tsang y col <sup>8</sup>	Doble ciego Ensayo clínico controlado Aleatorizado	127	Actovegin crema  Tiempo medio de seguimiento 12 semanas	Úlcera Grado 1-2 Úlcera debajo del tobillo Úlcera con perfusión adecuada ITB $\geq 0,7$
EC de Singla S y col <sup>12</sup>	Ensayo clínico controlado  Aleatorizado	50	Beta-urogastrona gel  Betadine  Seguimiento después de 2 semanas cada 8 semanas	Grados Wagner 1-2 Edad 18-65 años Tamaño de la úlcera entre 2 y $50\text{cm}^2$ en el área Índice tobillo-brazo $>0,75$
Actovegin <sup>®14</sup> : Está indicado en las úlceras después de iniciar el tratamiento con gel de Actovegin 20%, se extiende la crema Actovegin 5% finamente, para evitar úlceras por presión. La crema se aplica y se masajea en áreas de la piel que están en riesgo. Beta-urogastrona <sup>®</sup> : factor de crecimiento epidérmico en forma de gel. Su uso es vía tópica.				

El objetivo del ensayo clínico de Wo Tsang y col<sup>8</sup> fue estudiar el efecto curativo del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante sobre las úlceras del pie diabético. Para ello se seleccionaron 127 sujetos, de los cuales se excluyeron 66 participantes por no cumplir los criterios de selección. De los 61 incluidos, 57 tenían diabetes tipo 2 y 4 diabetes tipo 1. Los participantes fueron asignados al azar en tres grupos (placebo, Actovegin 0,04%, Actovegin 0,02%)(figura 4). A todos ellos se les realizaba un cuidado estándar de la herida (consistente en desbridamiento del tejido necrótico y reducción de la zona hiperqueratósica), el medicamento a estudio se aplicó de la misma forma y finalmente se recubrió la zona tratada con una gasa estéril. Las heridas y úlceras se localizaban en el dorso del 1º y 2º dedo. La principal conclusión de este estudio fue que 20 de 21 úlceras de pie diabético (95,3%) curaron con la aplicación diaria de Actovegin a dosis altas (0,04% Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (EGFhr)) en el plazo de 12 semanas en combinación con los cuidados estándar, mientras que en los grupos placebo y de concentración al 0,02% se detectaron 4 pacientes (2 por cada grupo) en los que se tuvo que amputar el dedo a consecuencia de una osteomielitis crónica o gangrena.

Figura 4: participantes en el estudio controlado aleatorizado



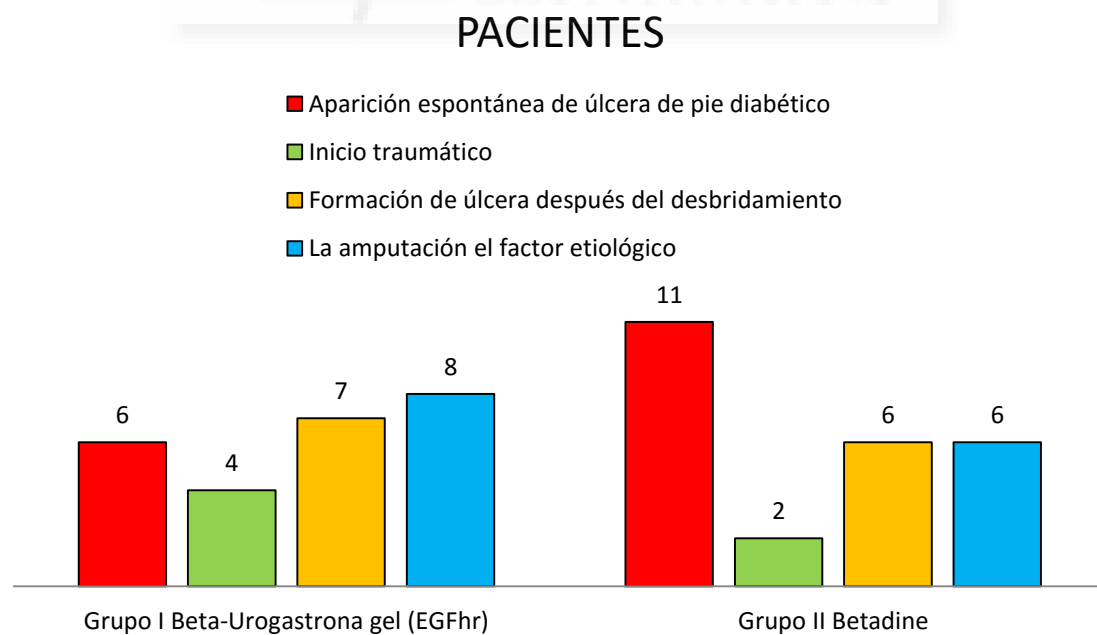
En el ensayo clínico de Singla S y col<sup>12</sup> los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 25 pacientes cada uno: el grupo I constituyó el grupo de estudio y los pacientes recibieron Beta-urogastrona® gel Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (EGFhr) vía tópica, mientras que el grupo II fue

el grupo control y sus integrantes recibieron Betadine® (Figura 5). La media de edad de los pacientes fue de 58,80 y 55,84 años en los grupos I y II, respectivamente. En el grupo I, 21 pacientes (84%) eran varones y 4 pacientes (16%) mujeres, mientras que en el grupo II, 23 pacientes (92%) fueron varones y 2 pacientes (8%) mujeres. El tamaño medio de las úlceras en el grupo I fue de 19,56cm<sup>2</sup> y en el grupo II fue de 21,20cm<sup>2</sup>. Antes del inicio del tratamiento todos los pacientes fueron tratados mediante descargas selectivas de las úlceras. Las descargas selectivas son puntos de apoyo que se sitúan alrededor de las lesiones para compensar y distribuir presiones.

En el grupo I, 12 pacientes presentaron un exudado seroso y seropurulento. En el grupo II, 15 pacientes presentaron un exudado seropurulento, 9 una secreción serosa y 1 una secreción purulenta.

En el grupo I, el número de pacientes con exudado seropurulento disminuyó de 9 a 3 a partir de la segunda semana, mientras que en el grupo II el número de pacientes con exudado seropurulento se mantuvo constante en 16 pacientes.

Figura 5: Aleatorización de los pacientes a cada grupo de tratamiento



En el primer día de tratamiento, la superficie de la herida se limpió con solución salina fisiológica. En algunos pacientes, se realizó una intervención quirúrgica (amputación o el desbridamiento) sobre la superficie de la herida para eliminar tejido necrótico antes de iniciar el tratamiento.

*Figura 6: EC de Singla S y col<sup>22</sup> trataron la úlcera con factor de crecimiento epidérmico tópico de izquierda a derecha: Antes de empezar el tratamiento, inmediatamente después del desbridamiento y la úlcera completamente sana después de 6 semanas.*



La Beta-Urogastrona gel (EGFhr), se aplicó sobre una gasa estéril seca y se cubrió con un vendaje, manteniéndose sobre la superficie de la herida durante un periodo máximo de 8 semanas. En el grupo II, las curas se realizaron diariamente con betadine.

Tras la 2ª semana de tratamiento, 16 pacientes en el grupo I y 5 pacientes en el grupo II mostraron una disminución en el tamaño de la herida. En el grupo I, 3 presentaron resistencia al tratamiento en comparación con los 15 pacientes del grupo II.

En la 3ª semana, 3 pacientes del grupo I y 2 del grupo II consiguieron la completa curación de la herida

En la 4ª semana del tratamiento, 14 pacientes del grupo I y 8 pacientes del grupo II mostraron una tendencia a la reducción del tamaño de la herida. Un total de 13 pacientes en el grupo II eran todavía resistentes al tratamiento, llegando al final del tratamiento 7 pacientes del grupo I y 1 paciente del grupo II.

En la 5ª semana, 7 pacientes del grupo I y 1 del grupo II consiguieron la completa curación de la herida.

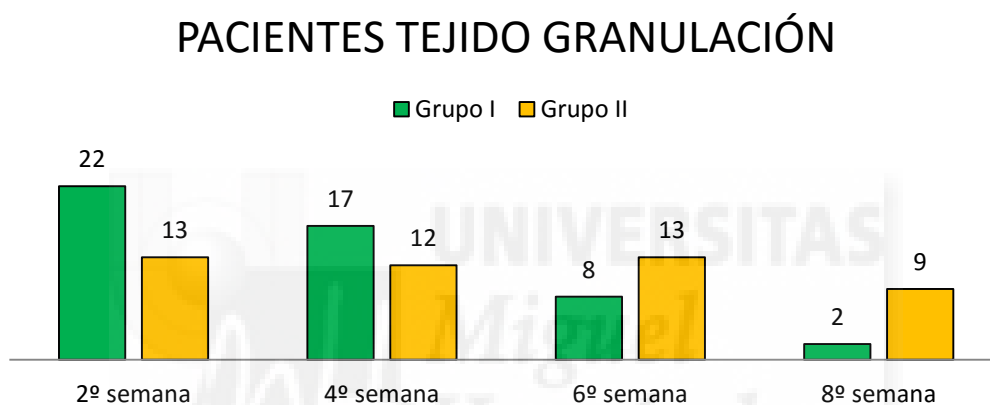
En la 6ª semana del tratamiento, 5 pacientes del grupo I consiguieron la completa curación de la herida y 16 pacientes del grupo II mostraron una disminución en la cantidad del exudado.



A la 8ª semana del tratamiento, en el grupo I quedaban 3 pacientes, de los cuales 2 mostraron un aumento en el tamaño de la herida, mientras que solo 1 paciente mostró una disminución en el exudado. En el grupo II, 9 pacientes mostraron una tendencia a la disminución del tamaño de la herida, 5 pacientes presentaron resistencia al tratamiento y 1 paciente presentó un aumento en la cantidad de exudado.

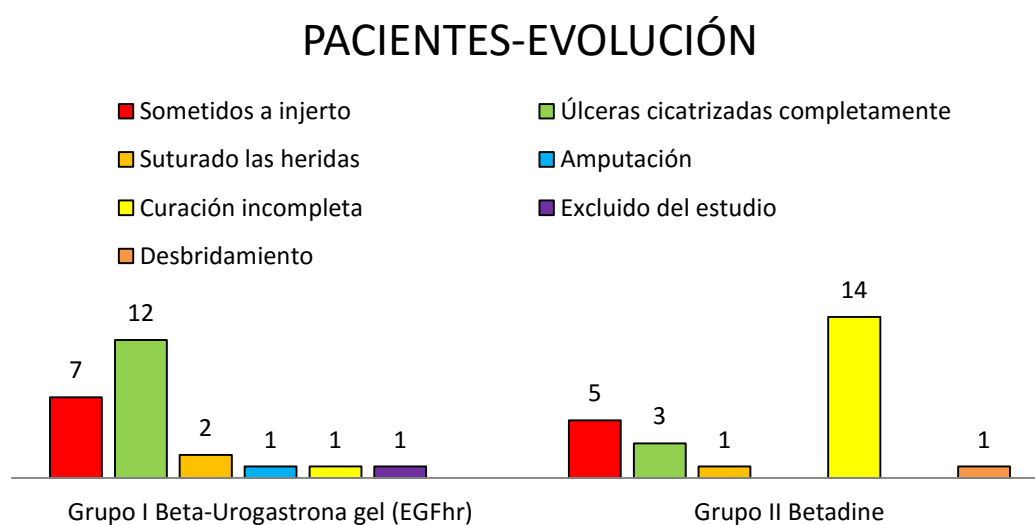
La mayoría de los pacientes del grupo II consiguió la curación completa durante las semanas 7 y 8, mientras que en el grupo I, 19 pacientes la alcanzaron antes de la semana 6.

Figura 7: Formación de tejido de granulación durante las semanas de tratamiento



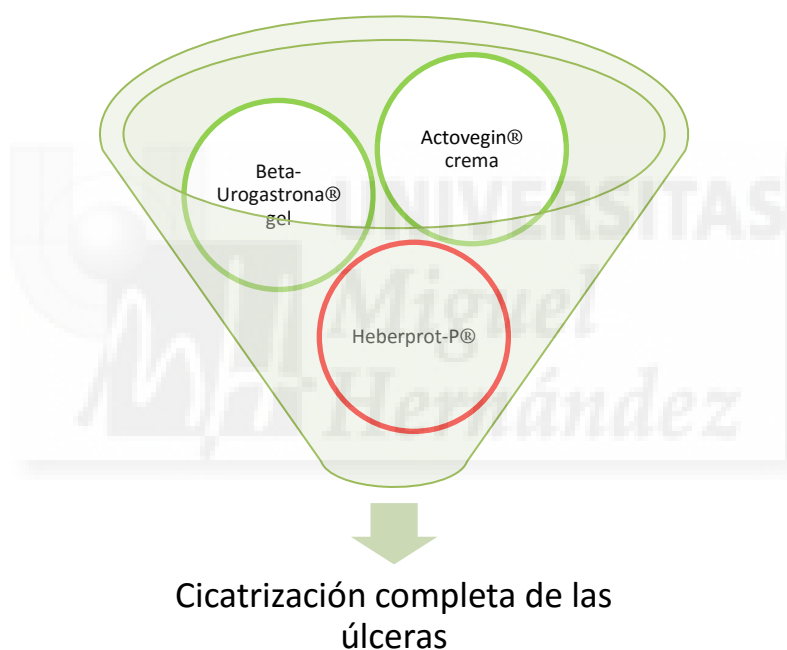
El paciente excluido del grupo I (Figura 8) fue debido a una complicación de la enfermedad cardiovascular en forma de insuficiencia cardíaca, no tuvo nada que ver con el factor de crecimiento epidérmico.

Figura 8: La evolución final de la lesión en los pacientes



Tras la obtención de los datos de cada ensayo clínico se ha podido contrastar que el factor de crecimiento epidérmico es efectivo tanto para las úlceras pequeñas como para las más avanzadas, siendo necesario en estas últimas una dosis superior de tratamiento, ya que la extensión de la lesión es más grande. Aunque con la administración tópica también se han obtenido buenos resultados, se ha demostrado que para alcanzar el objetivo terapéutico en términos de curación crónica el uso intralesional es más efectivo, siempre teniendo en cuenta las limitaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas locales relacionadas con las heridas crónicas.

*Figura 9: Tratamiento efectivo en la cicatrización completa de las heridas y úlceras de pie diabético*



## **DISCUSIÓN**

La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en la población siendo la complicación más temida el pie diabético y como consecuencia de éste la amputación de un miembro.

El tratamiento con factor de crecimiento para la cicatrización de las heridas es un tratamiento alternativo que mejora la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

En los estudios se concluyó que el fármaco de intervención para las úlceras avanzadas requerían mismo tiempo de curación (máximo 8 semanas) pero más dosis de administración debido a que la extensión de la lesión era mucho más avanzada que en las úlceras de menor tamaño.

Además, EC de Fernández-Montequín y col <sup>13</sup> y Dumantepe y col <sup>11</sup> concluyeron que con el uso del factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P) refirieron como reacciones adversas clínicas más frecuentes dolor y quemazón en el sitio de la aplicación, aunque también pudieron darse casos de escalofríos, temblores y en menor gravedad la infección local y la fiebre. En general en todos los ensayos se encontraron con una intensidad de leve a moderado y la aparición del síntoma no se asoció con la suspensión del tratamiento.

Existe una relación favorable del riesgo-beneficio, al acelerar la curación, reducir las recidivas y atenuar el riesgo de amputación.

## **CONCLUSIÓN**

Mediante la realización de esta revisión bibliográfica podemos demostrar que el uso del factor de crecimiento epidérmico es un tratamiento alternativo que, además de mantener la integridad de las extremidades inferiores, también favorece la curación de las heridas, por lo que sería recomendable su inclusión en el Sistema Nacional de Salud.

No obstante, aun obteniendo buenos resultados en las úlceras del pie diabético su uso se ve disminuido por su alto coste.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sell JL, Miguel I. Guía práctica para el diagnóstico y el tratamiento del síndrome del pie diabético. *Rev Cubana Endocrinol.* 2001; 12 (3): 188-97
- 2- American diabetes association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care.* 2013. 36: 11-66
- 3- Buchberger B, Follmann M, Freyer D, Huppertz H, Ehm A, Wasem J. The evidence for the use of growth factors and active skin substitutes for the treatment of non-infected diabetic foot ulcers: a health technology assessment. *Exp clin endocrinol diabetes.* 2011; 119(8): 472-479
- 4- Llanes JA, Álvarez H, Toledo AM, Fernández JI, Torres OF, Chirino N, Valdés C, Reinaldo D, Savigne W, Franco N. Manual para la prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascolar.* 2009; 10(1): 42-96
- 5- Yang S, Geng Z, Ma K, Sun X, Fu X. Efficacy of topical recombinant human epidermal growth factor for treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2016.
- 6- González H, Mosquera A, Quintana ML, Quintana MP. Clasificaciones de lesiones en pie diabético. Un problema no resuelto. *Gerokomos.* 2012; 23 (2): 75-87
- 7- Berlanga J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound Journal.* 2011; 8(6): 612-20
- 8- Tsang MW, Wong WK, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EY, Kam G, Leung L, Chan CW, Chu CM, Lam EK. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes care.* 2003; 26(6): 1856-61
- 9- M Cruciani, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections (Review). *The Cochrane collaboration.* 2013
- 10- Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, García-Iglesias E, González-Díaz O, Del Río Martín A, Yera Alos IB, Fernández Montequín JI, López Saura PA. Granulation response and partial wound closure predict healing in clinical trials on advanced diabetes foot ulcers treated with recombinant human epidermal growth factor. *Diabetes Care.* 2013; 36(2):210-5
- 11- Dumantepe M, Fazliogullari O, Seren M, Uyar I, Basar F. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in chronic diabetic foot ulcers. *Growth Factors.* 2015; 33(2): 128-32
- 12- Singla S, Garg R, Kumar A, Gill C. Efficacy of topical application of beta-urogastrone (recombinant human epidermal growth factor) in Wagner's grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: comparative analysis of 50 patients. *J Nat Sci Biol Med.* 2014; 5(2): 273-7
- 13- Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-González G, Mola EL, Galán-Naranjo K, Ramírez-Navas M, Bermúdez-Rojas S, Rosales F, García-Iglesias E, Berlanga-Acosta J, Silva-Rodríguez R, García-Siverio M, Martínez LH. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberpot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *Int Wound J.* 2009; 6(1): 67-72
- 14- SfatulMedicului.ro [sede Web]. Austria: Fabricante Takeda Austria GmbH; 2013 [acceso 13 Mayo 2016]. Actovegin. [http://www.sfatulmedicului.ro/medicamento/actovegin-5-la-suta-crema\\_12104](http://www.sfatulmedicului.ro/medicamento/actovegin-5-la-suta-crema_12104)
- 15- Berlanga J, Fernández JI, López E, López PA, del Río A, Valenzuela C, Baldomero J, Muzio V, Raíces M, Silva R, Acevedo BE, Herrera L. Heberprot-P: un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético. *Medicc Review.* 2013; 15(1)