



INSTITUTO NACIONAL DE ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR

CAMBIOS MORFOLOGICOS DE BENEFICIO EN EL PIE DIABETICO APOYADOS POR  
COMBINACION TERAPEUTICA DE LA CIRUGIA Y HEBERPROT P.

DR C. Prof. Jose Ignacio Fernandez Montequín

Profesor Consultante y Titular e Investigador Titular

#### INTRODUCCION. -

Las diferentes complicaciones que provoca la DABETES MELLITUS, como la retinopatía diabética, las complicaciones cardíacas, las neuropatías, las nefropatías y el llamado pie diabético, causa de un alto número de amputaciones parciales o totales de extremidades, conforman el contenido de esa perversidad.<sup>1-3</sup> Estudios hechos en la Universidad de Pittsburgh por investigadores acreditados, establecieron mediante sistema de encuestas, al preguntarle a una población diabética en periodos de controles de su enfermedad, cuál era su mayor temor, si padecer de enfermedades oftalmológicas, renales, cardiópatas, de ser amputados, respondían que preferían morir antes que perder una extremidad.<sup>4</sup> Desde el punto de vista social la pérdida de una extremidad constituye una disminución muy elevada de la calidad de vida de un ser humano, un problema para el entorno familiar por tener que asumir en forma muy cercana la minusvalidez del paciente, y un efecto de impacto para la comunidad. Las pérdidas de extremidades en la población diabética, constituyen un problema de salud, un problema social, económico y político, no solamente para nuestro país, sino también para muchos sistemas de salud en el mundo actual.<sup>5</sup>

La Federación Mundial de Diabetes ha registrado en los últimos años, datos impactantes para aquellos que tratan de dar respuestas al grave problema de las amputaciones. Cada 30 segundos, un paciente diabético sufre una amputación en algún lugar del mundo; siete de cada 10 amputaciones de una pierna se realizan en esta población referida. Entre el 15-25% de la población diabética sufrirá de una

ulcera en su pie, en algún momento de su vida. Los países sub desarrollados han hecho cálculos de que el 40% de sus presupuestos se dedican a las lesiones del pie de estos pacientes. Cada año, 4 millones de personas tienen un ulcera por pie diabético, y, sin embargo, los estudios epidemiológicos dicen que pueden hacerse tareas de prevención en un 80% de esa población.<sup>6</sup>

Hay que decir, que, si bien es cierto que las complicaciones neuropáticas e isquémicas del pie del paciente diabético ocurren con alta frecuencia en la población de menos recursos económicos y de compromisos sociales agudos y complicados, no quedan fuera de los mismos los países desarrollados. Allí se han producido los estudios científicos más impactantes. El poder curar un ulcera en el diabético puede demorar entre 135 a 275 días en curar, siempre por encima de los 120 días promedio que se establecen por múltiples consensos para hacer efectiva la curación de una ulcera.<sup>7</sup> Un 75% de los pacientes diabéticos que han perdido una extremidad, podrán sufrir , la perdida de la otra extremidad entre 3 a 5 años después de la intervención recibida.<sup>8</sup> Pero lo más sorprendente, son los estudios norteamericanos que hablan de la fase final de esta situación: la muerte de los pacientes amputados que se ha visto presente en los mismos en 70% de ellos a los cinco años de amputados, y 74 % que sufren una enfermedad renal, a los dos años.<sup>9</sup> No podemos dejar de reconocer el ímpetu existente en científicos y la Industria, en la búsqueda de terapéuticas médico-quirúrgicas que dieran respuestas positivas a esta epidemia de úlceras en el diabético que los llevaba a la amputación, buscando un proceso o producto o tecnología, que redujera y/o aliviara esta situación social, de salud, de carácter grave<sup>10-13</sup> ;pero las respuestas útiles solo han sido para pequeñas lesiones ulceradas del pie, que no controlan las lesiones complicadas que obligan a la amputación de dedos del pie, amputaciones menores y por debajo o por encima de la rodilla.

## DESARROLLO

No está exento nuestro país, de esta problemática de salud que tenían y aún se mantiene en muchos países. En el Instituto nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV), abocados a la llegada del siglo XXI, sufría la población diabética de aproximadamente un 50% de tasas de amputaciones mayores. Un servicio que

acumulaba ingresados unos 43 pacientes en sala, no podía evitar, a pesar de múltiples esfuerzos, revocar estos aspectos negativos en lo social, en lo económico, en el significado de calidad de vida para el ser humano. Cifras similares recogían los reportes de los 47 servicios en el país.

En el año 2001, buscando respuesta científica que acompañara a lo que había revisado en el mundo científico del momento, se pudo unir esfuerzos junto al Grupo de cicatrización del Centro de Ingeniería genética y Biotecnología, que dirige el Prof. Berlanga, y se comenzó a realizar las pruebas que llevaron a la creación de una formulación inyectable de un Factor de Crecimiento Epidérmico, denominado con el tiempo HEBERPROT P, el cual había producido formación de nuevos vasos en los estudios en ratas. <sup>14</sup> Fue así como se comenzaron los estudios Fase 1 <sup>15</sup>, el cual convirtió al autor de este trabajo en el primer profesional de la salud en el mundo, que hacia la aplicación intralesional de un Factor de Crecimiento epidérmico a forma recombinante en la ulcera de una paciente diabética el 1ro de junio del 2001. Los resultados en el primer grupo de 29 pacientes, los cuales habían recibido los diferentes tratamientos establecidos en las Guías Clínicas cubanas, para tratar de salvar la extremidad, habían sido fallidos. Estaban condenados a la amputación. De ellos, 19 pacientes salvaron la extremidad, siendo positivo en 65.3% de efectividad. El estallido del resultado fue genial: los estudios fase 2 y fase 3 <sup>16,17</sup> se sucedieron acumulando un total de más de 200 paciente y con ello, se logró, después de cinco arduos años de trabajo, patentes nacionales, publicaciones, y su divulgación nacional. Los resultados en esos primeros estudios, y para el momento en que se realizaba, era sorprendente: 61 % de extremidades con úlceras de diversos taños y gravedad se curaban. Los estudios hechos en más de 20 hospitales del país, establecían un impacto social en la población de todos conocida. Las úlceras de gran tamaño, cuyo componente de isquemia, de falta de circulación distal, amenazados de ser amputados, con la consecuente depresión, desolación, sensación de abandono, ruptura total del paciente con su medio, cambio total en el ambiente familiar, impacto negativo en la comunidad, era sustituido por un nuevo mosaico de éxitos sociales, económicos, políticos, al haber encontrado una vía de solución a una situación de salud, que no tenía, hasta el momento , año 2006 ,una respuesta eficaz. <sup>18,19</sup>

## INICIO Y CONTINUACION DEL IMPACTO SOCIAL

Si analizamos la Morfo fisiología del pie normal, nos daremos cuenta que para mantener la posición bípeda humana, la estructura tridimensional versátil, que apoya la plataforma del componente anti gravitatorio (mantenimiento de la postura erecta) y elemento esencial para la marcha, es fundamental en las estructuras morfológicas y anatómicas del ser humano.

La morfología y anatomía del pie humano contiene 28 huesos,114 ligamentos,33 articulaciones,20 músculos, 7,000 terminaciones nerviosas, en mayor número que la mano, sumándole a todo ello la presencia de 100 tendones.

Es de comprender, que la presencia de lesiones ulcerosas neuropaticas e isquémicas en el pie del paciente diabético, provocará una alteración en su funcionamiento morfo fisiológico habitual, conduciendo a un impacto totalmente negativo a su calidad de vida, a su status social, económico y familiar.

La introducción de la tecnología cubana, HEBERPROT P para el tratamiento de la ulcera del pie diabético, mereció como respuesta científico-salubrista a este problema prioritario de salud una atención nacional e internacional destacada. Los 47 servicios del país, comenzaron a ser entrenados en la tecnología que emergía victoriosa. Las publicaciones nacionales sobre el tema se exhibieron victoriosas en eventos nacionales e internacionales. Las secuencias de agradecimiento se sucedían. Muchos pacientes y familiares buscaban respuestas a otras lesiones en el uso del producto intralesional. Las reducciones de las amputaciones mayores se constataban en los registros obtenidos desde los primeros años. Fue así , como se originaron una serie de detalles que provocaron que aquella decisión tomada por el Prof. Berlanga, el cual lo había experimentado en ratas buscando regeneración neurológica, y siendo agudo al ver como obtenía, angiogénesis local, y la decisión tomada por este autor, y llevada al equipo de trabajo, permitió profundizar en los mecanismos moleculares causantes de lesiones que no cicatrizaban, lo que estudiábamos ansiosamente , a la vez que permitió proceder a hacer la intervención en un reducido grupo de pacientes condenados y que fueron los que dieron su consentimiento informado para procurar vivir con un status social y calidad de vida deseado. Hoy en día, en Cuba, la atención

preventiva y curativa de la úlcera del pie diabético a diferencia de otros países, ya se practica en los niveles de Atención Primaria de Salud.<sup>20, 21</sup> Otro éxito social obtenido.

## IMPACTO SOCIAL INTERNACIONAL

Concluida la fase de registro nacional, patentes nacionales, la Industria, apoyados por el Ministerio de Salud Pública y el CIGB, decidieron apoyar la divulgación y extensión internacional del tema abordado. Fue Venezuela, en el año 2008, el país donde el autor de este trabajo hizo sus primeros avances internacionales, junto a un grupo de 8 colegas. Pero antes de dar ese paso, cabe destacar, lo sucedido con 21 pacientes diabéticos venezolanos, con úlceras en sus pies, que se encontraban en los cerros venezolanos alojados y negados a visitar sus hospitales, pues les habían indicados amputaciones. Así fue como los mismos, fueron albergados en el Hospital CQ Hermanos Ameijeiras, por indicaciones presidenciales, y se nos encomendó la tarea de asistirlos en forma personal, compartidas con otras funciones, con la encomienda de obtener, sobre todo, un impacto social, económico y político, por la necesidad que teníamos de lograr e impulsar lo que la historia ha recogido después como un éxito de solidaridad. Los pacientes fueron recibidos en el colectivo allí formado, en dos grupos en periodos de 45 días cada uno, dando como fin victorioso el alta final en 90 días.<sup>22</sup> Así se iniciaba el impacto socio-económico –político de lo que ha constituido el hecho de que los resultados han sido introducidos en los últimos 15 años de trabajo continuo en 26 países de los cuales he podido ser protagonistas en 21 de ellos como iniciador, con visitas oportunas más de 3 veces en 6 de ellos. Demás está el señalar que, en todos los casos, ha existido impacto social, por la reducción obtenida, fundamentalmente en las tasas de amputaciones reducidas, calidad de vida obtenida y años de vida prolongada obtenidos en una población que siempre ha corrido el riesgo de perder promedios de años de vida.

## ¿COMO RESUMIR EL IMPACTO SOCIAL- ECONOMICO-POLITICO OBTENIDO?

Los estudios de fármaco vigilancia realizados<sup>23</sup> han demostrado que los impactos perseguidos demuestran:

- a) Que puede lograrse la curación de las úlceras en el diabético con la utilización del producto cubano entre 56 a 120 días, muy por debajo de lo que se logra con otras tecnologías
- b) Que se disminuye la recidiva de estas lesiones a un 5%, cuando las otras tecnologías hablan de corolarios de un 40% en el primer año.
- c) Se reducen las tasas de amputaciones mayores entre un 8-11 %.
- d) Se pueden tratar a los pacientes ambulatoriamente, sin necesidad de hospitalizaciones prolongadas, en el ámbito familiar, en sus policlínicos. Acción indiscutible de impacto social.
- e) No se deja de tratar a los pacientes independientemente de las características graves (isquemia presente) o negando el tratamiento por el tamaño de la úlcera.
- f) Y, sobre todo, al curar la úlcera cesan las altas tasas de amputaciones y aumenta la sobrevida de los pacientes tratados en el Programa. Otro éxito de impacto social para el paciente, familia y comunidad.

## IMPACTO SOCIO-ECONOMICO

Se acepta que todo lo que produce Impacto Social acarrea impactos económicos sucesivamente, en mayor o menor grado. Y es de suponer que inmediatamente que esta tecnología cubana irrumpió en el ámbito internacional, existieron países que buscaron los costos que lo hicieran posible en su utilización. Las úlceras venosas tienen un costo por año de 15,000 dólares por paciente; en las úlceras por presión \$25,000 dólares por pacientes. La úlcera del pie diabético, cuesta por paciente en un año, 43,000 dólares. En México se estudió costo efectividad y si tendría impacto social el uso de la tecnología cubana. En un trabajo que presentaron inclusive en congresos internacionales, concluyeron que el uso del HEBERPROT curaba a 72 pacientes de cada 100 tratados, cuando las terapias que usaban habitualmente curaban solo a 48 pacientes, dando un ICER (ratio de efectividad en el incremento de costo) de \$462,172 pesos mexicanos. Por supuesto, la efectividad mayor está en el impacto social, que repercute en lo económico también.<sup>24</sup> Otro estudio del Hospital Juárez, de México<sup>25</sup> demuestra

que, en los grados más complicados, al utilizar el esquema terapéutico de la aplicación intralesional del HEBERPROT P, se ahorran \$ 34,000 pesos mexicanos por caso.

En el INACV, por ser una unidad nacional, recibe pacientes de todos los rincones del país. Luego, la gravedad de los mismos supera la que reciben muchos servicios en áreas determinadas. No obstante, obsérvese los resultados: el número de camas se redujeron de 43 camas, a 30, lográndose así un índice de hacinamiento mucho menor y con ello el que los pacientes y familiares pudieran sentirse más cómodos. El índice ocupacional que era de 30 días, se redujo a 13 días, lo que permitió que la cama se podía rotar en forma más dinámica. Todo ello provocó más ahorro, para el presupuesto de la Unidad hospitalaria, al poder hacer tratamientos ambulatorios de los pacientes. Las tasas de amputaciones que eran en 1999, a las puertas del siglo XXI de un 49.9%, logro reducirse en una primera instancia a un 19%. Todo ello, por supuesto con su secuencia de bienestar y de impacto socio-económico positivo.<sup>26, 27</sup>

El Índice Bloomberg de salud por países, al cierre del 2019, sitúa a Cuba en el lugar 30, entre 192 países. Estados Unidos está situado en el lugar 35. Este país realiza más de 150,000 amputaciones de extremidades por año, con un gasto de 4.3 billones de dólares por esta situación. El incremento, en ese país de Alta tecnología en todos sus frentes, se mantiene como un grave problema de salud.

## CONCLUSIONES

Los aspectos conclusivos, han sido hechos durante el desarrollo del tema. Obsérvese como se resaltan todos los aspectos socio-económicos obtenidos con el descubrimiento, patentes, estudios e introducción nacional e internacional de esta tecnología cubana que responde a las metas políticas solidarias de nuestra Revolución. No se puede dejar de resaltar detalles de publicaciones extranjeras al reconocer que en ello está vinculado el impacto obtenido con el uso del HEBERPROT P.

## RECOMENDACIONES:

Se hace necesario mantener la acción para que el impacto social con el uso de esta tecnología cubana la mejoremos cada día más para lograr un futuro más impactante. De ahora que las próximas metas están en la contribución hermanada de la Industria cubana con nuestras Unidades de Investigación en Salud, para aportar éxitos en las combinaciones nano tecnológicas, y/ o en matrices como las membranas amnióticas revestidas. Seremos conscientes y consecuentes.

ANEXOS:





Fig 1. Pacientes con úlceras del calcáneo, isquémicas, que se les había recomendado la amputación de la extremidad después de más de seis meses tratando de curarlas. La aplicación del HEBERPROT P, facilitó su curación en unos 66 días.

(Fotos de pacientes del Dr. Fernández Montequín)

*Lesions with bone and tendon exposure in ankle and leg*



Fig 2. Primer paciente tratado en Venezuela 18/8/2008. Paciente tratado en el hospital Militar Carlos Arévalo de Caracas, Venezuela, con 4 lesiones en la pierna, y 15 meses de evolución. Se le hicieron 24 aplicaciones del producto, y curo. En agosto del 2008 se autorizó de la consulta allí creada, que aún se mantiene.

(Foto personal del médico de cabecera Dr. Fernández Montequín).



Fig 3. Paciente venezolano, con más de 70 años de edad, con lesiones ulceradas graves en calcáneos, hueso expuesto, arterias calcificadas. Se le plantea amputación de la extremidad, la cual rechaza. Seis meses lesionados. Curado con HEBERPROT P. Al año, obsérvese la cicatriz sin posibilidad de recidiva.

(Fotos de la colección del médico de cabecera Dr. Fernández Montequín)

## Referencias bibliográficas.

- 1) Mahía M; Perez L. La diabetes mellitus y sus complicaciones vasculares: un problema social de salud. Rev Cub Ang.y Cir Vasc. 2000; 1 (1): 10-14.
- 2) Álvarez H; Montequín F; Lima B; Savigne W. La cirugía revascularizadora en el paciente diabético. Análisis de sus resultados. Rev Cub Ang.y Cir Vasc. 2000; (1): 18-21 .
- 3) Savigne W; Montequín JI; Fernandez-Britto J; Aldama A. Descripción aterométrica de las lesiones en extremidades inferiores en pacientes diabéticos. Rev Cub Ang y Cir Vasc. 2001; 2 (1) :111-15.
- 4) Franco N; Valdés C. Comportamiento de la morbimortalidad en pacientes diabéticos. Rev Cub Ang.y Cir Vasc. 2001; 2 (1):22-25.
- 5) Hoffstad M; Mitra N. Diabetes lower extremity amputation and death. - Diabetes Care. 2015 Oct;38 (10):1852-7. doi: 10.2337/dc15-0536. Epub 2015 Jul 22.
- 6) Malyar NM, Freisinger E; Meyborg, e; Luthers C; Reibauer G; Reinecker H; Lowell, D. Amputations and death in a hospital with complicated diabetes patients. J Diabetes Complications. 2016 Apr 4. pii: S1056-8727(16)30089-7. doi: 10.1016/j. dia comp .2016.03.033.
- 7) Walsh J; Margolis D; Hoffstad M; Sullivan D. The risk of death at 5 years for a patient with DFU is 2-times as high as the risk for a diabetic patient without foot ulcer Diabet Med. 2016;33: 1493-1498.
- 8) Pickwell KD; Sieasma MD; Kais M; Holstein PD. Diabetic foot Ulcer. The impact of healing. Diabetes metab. Res Rev. 2013 ;(1) :117-124.
- 9) Armstrong D; Boulton A; Pisco D; **Diabetic Foot Ulcers and their recurrence.** N Engl J Med. 2017; 376:2367-2375.
- 10) Andros G, Armstrong DG, Attinger CE, Boulton AJM, Frykberg RG. Consensus Statement on Negative Pressure Wound Therapy (V.A.C. Therapy) for the Management of Diabetic Foot Wound. Supplement to the June 2006 issue of Wounds. A compendium of Clinical research and Practice\* Published a second article from same presenting.

- 11) Dougherty EJ. An evidence-based model comparing the costs effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with non-healing diabetic foot ulcers. *Adv. Skin Wound Care*. 2008; 21: 568–75.
- 12) Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 1212–1234.
- 13) Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis *Diabetes Care*. 1999; 22: 692–695.
- 14) Montequín JI; Berlanga J; Franco N; Valdes C; Savigne W; Morejon L; et al. Intralesional injections of Citoprot-P<sub>2</sub> (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *International Wound Journal*. 2007; 4 ( 4): 128-138
- 15) Berlanga J, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, del Rio A, et al. Epidermal growth factor intra-lesional infiltrations can prevent amputation in diabetic patients with advanced foot ulcers. *Int Wound J*. 2006; 3:232–9.
- 16) Fernández Montequín J, Mena G, Santiesteban Bonachea LI. El HEBERPROT P es una alternativa eficaz en el tratamiento del pie diabético grado 5 de la clasificación de Wagner. *Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas*. 2009; 12 (4): 165-170.
- 17) Fernández Montequín J; Berlanga J; Sanchez P; Sancho N, et al: Intralesional administration of Epidermal Growth factors based formulation (Heberprot P) in chronic foot ulcer: Treatment up to complete wound closure. *Int Wound J*. 2009; 4:242-251.
- 18) Fernández Montequín J, Santiesteban LL. ¿Puede el Heberprot P cambiar conceptos quirúrgicos? En *Pie Diabético: un tratamiento eficaz*. Elsevier Scientific. 2009. (1) 1: 57-72,
- 19) Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, García-Iglesias E, 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; (6): 210-215.

20) Mc Cook J, et al. Programa de Desarrollo 2000. Angiología y Cirugía Vascular. Ciudad de La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 1987

21) Durán Llobera C. Atención primaria de salud en angiología y cirugía vascular en Cuba. Rev Cub Ang y Cir Vasc. 2019; (1) 20-23.

**22)** Mc Cook Martínez J. Pasado, presente y futuro de la Angiología y Cirugía Vascular en la República de Cuba. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Instituto de Angiología y Cirugía Vascular. 1984.

**23)** Yera- Aloset, et al. Active post-marketing surveillance of the intralesional administration of human recombinant epidermal growth factor in diabetic foot ulcers Yera-Aloset al. BMC Pharmacology and Toxicology. 2013; (14):44-49

24) Muzio V, González O, García D, Flores BA , Alcántara JL, Lemus F , et al. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba Pharma Management EAS S de RL de CV, México City, México

25) Acosta M; Lopez A; Nodarse O; Garcia O. Evaluación económica de EGFrh en población mexicana portadora de pie diabético. Rev Hosp Jua Mex. 2014; 81(3): 147-153.

26) Valdés Pérez C, Savigne W, Clavijo Rodríguez T, Aldama A. Cirugía revascularizadora y uso del Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético isquémico. Iberoamerican Journal of Vascular Surgery 2018; 6 (3): 92-98.

27) Collazo M; Sosa I. Evaluación económica del tratamiento con Heberprot P® para las úlceras del pie diabético en el Centro de Atención al Diabético La Habana, 2012–2014. Pharmacoecon Span Res Artic.2017; DOI 10.1007/s40277-017-0071-4 Springer International Publishing Switzerland 2017.