

Evaluación oftalmológica de pacientes con úlcera de pie diabético

Ophthalmologic evaluation of patients with diabetic foot ulcer

Sonia Pérez Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0755-6373>

Laura Barrero Viera¹ <https://orcid.org/0000-0002-1435-0031>

Maura Tamayo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-0907-8288>

Marlene David Baldo¹ <https://orcid.org/0000-0003-2506-621X>

¹Centro Nacional de Toxicología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: soniapr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de diabetes aumenta paulatinamente a nivel mundial y con ello, se incrementa el riesgo de complicaciones microvasculares como la retinopatía diabética. El riesgo de ceguera se reduce con control metabólico estable, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado.

Objetivo: Comparar el resultado del examen oftalmológico realizado antes de iniciar el tratamiento con Heberprot-P, con el realizado a los cinco meses de iniciado, a diferentes dosis.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, en 77 pacientes incluidos en cuatro ensayos clínicos de Heberprot-P. Se realizó análisis de las variables examen oftalmológico antes y después del tratamiento, tipo de diabetes y años de evolución.

Resultados: Se observó predominio de los diabéticos tipo 2 respecto a los tipo 1 en una razón 11:1, con una media de 16,3 años de evolución de la diabetes. La mitad de los pacientes tenían retinopatía diabética no proliferativa, con predominio de la forma leve, en el examen realizado antes del tratamiento con Heberprot-P. Solo un paciente anciano con otras comorbilidades, desarrolló una retinopatía diabética proliferativa, luego de un examen previo en que se observó retinopatía

diabética no proliferativa y edema macular diabético.

Conclusiones: La aparición o progresión de retinopatía diabética es infrecuente en pacientes complicados con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P, hasta cinco meses después de tratamiento.

Palabras clave: diabetes mellitus; retinopatía diabética; angiopatía diabética; Heberprot-P.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of diabetes gradually increases worldwide and with it, the risk of microvascular complications such as diabetic retinopathy. The risk of blindness is reduced with stable metabolic control, early diagnosis and adequate treatment.

Objective: To compare the result of the ophthalmological examination performed before starting treatment with Heberprot-P, with that performed five months after initiation, at different doses.

Methods: A retrospective observational study was conducted in 77 patients included in four clinical trials of Heberprot-P. Analysis of the ophthalmological examination variables before and after treatment, type of diabetes and years of evolution were performed.

Results: Prevalence of type 2 diabetics was observed with respect to type 1 in an 11: 1 ratio, with an average of 16.3 years of diabetes evolution. Half of the patients had nonproliferative diabetic retinopathy, predominantly of the mild form, in the examination performed before treatment with Heberprot-P. Only one elderly patient with other comorbidities developed a proliferative diabetic retinopathy, after a previous examination in which non-proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema were observed.

Conclusions: The appearance or progression of diabetic retinopathy is uncommon in complicated patients with diabetic foot ulcer treated with Heberprot-P, up to five months after treatment.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic retinopathy; diabetic angiopathy; Heberprot-P.

Recibido: 27/04/2019

Aprobado: 02/10/2019

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la comunidad científica internacional debate el crecimiento en la prevalencia mundial de diabetes mellitus, representada fundamentalmente por la diabetes tipo 2. En Cuba la prevalencia de diabetes aumenta paulatinamente y con ello, se incrementa el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. La retinopatía diabética es una afección microvascular crónica, que se desarrolla en algún grado, en casi todos los pacientes diabéticos.⁽¹⁾ Afecta a uno de cada tres enfermos; es la tercera causa de ceguera irreversible en el mundo, la primera en personas de edad laboral en países subdesarrollados y genera grandes pérdidas económicas.⁽²⁾ El riesgo de pérdida visual y ceguera, se reduce con un control metabólico estable, la detección precoz y el tratamiento adecuado. Muchos pacientes consultan tardíamente al oftalmólogo, a pesar del riesgo de quedar ciegos en forma irreversible, lo cual puede estar relacionado con mala información acerca de la prevención de la ceguera y la poca probabilidad de morir o de sufrir dolor por esa causa. La diabetes mellitus produce casi 5 % de los 37 millones de ciegos del mundo. La retinopatía diabética requiere educación sanitaria para promover, en pacientes y familiares, el autocuidado y tratamiento temprano, asociado a un adecuado manejo general. El 10 % de los pacientes con diabetes mellitus, tiene limitación visual grave y el 2 % de ellos llega a la ceguera.⁽³⁾

Por su parte, el Heberprot-P, medicamento líder de la biotecnología cubana, utilizado como tratamiento innovador para acelerar la cicatrización de la úlcera de pie diabético, estimula tanto la proliferación de fibroblastos como de células epiteliales.^(4,5,6) Varios ensayos clínicos de evaluación de la seguridad y eficacia del Heberprot-P, se realizaron en el Centro Nacional de Toxicología.

El objetivo de este estudio es comparar el resultado del examen oftalmológico, realizado previo al inicio del tratamiento con Heberprot-P, con el realizado a los cinco meses después de iniciado, según diferentes dosis.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, en pacientes diabéticos, complicados con úlcera de pie diabético, incluidos en cuatro ensayos clínicos fase I, II y IV de Heberprot-P,

ingresados en el Centro Nacional de Toxicología, a quienes se les realizó examen oftalmológico antes y después del tratamiento, como parte de la valoración clínica integral. Esta variable no se declaró entre los objetivos de los ensayos realizados.

Además se estudió el tipo y tiempo de evolución de la diabetes. El universo lo integraron 87 diabéticos, de los cuales se excluyeron 10 por no constar el examen oftalmológico evolutivo en las historias clínicas.

Se clasificó la retinopatía diabética en las siguientes categorías:⁽²⁾ sin retinopatía aparente en la exploración del fondo ocular; retinopatía diabética no proliferativa leve (solo microaneurismas); retinopatía diabética no proliferativa moderada (más que solo microaneurismas, pero menos que retinopatía diabética seria o preproliferante); retinopatía diabética no proliferativa seria o preproliferante (incluye presencia de hemorragias y/o microaneurismas en 4 cuadrantes, arrosareamiento venoso en 2 cuadrantes y anomalías microvasculares intra-retinianas en 1 cuadrante con la regla 4x2x1, pero sin proliferación; y retinopatía diabética proliferativa (presencia de neovasos o hemorragia vítrea o hemorragia prerretiniana).

Además se estudió la presencia de edema macular diabético (engrosamiento de la retina o exudados duros en polo posterior) como hallazgo concomitante en el examen oftalmológico y otras enfermedades oftálmicas.

RESULTADOS

En los años 2007-2013 se realizaron cuatro ensayos clínicos de Heberprot-P en la unidad de ensayos clínicos del Centro Nacional de Toxicología (tabla 1). Se evaluaron 161 pacientes, y se incluyeron 87, que recibieron tratamiento con Heberprot-P a las dosis de 2,8 µg; 8,3 µg; 25 µg; 75 µg; 225 µg por dosis o placebo. Se observó predominio de los diabéticos tipo 2 respecto a los enfermos tipo 1 en una razón 11:1, con una media de 16,3 años de evolución de la diabetes.

Tabla 1 - Pacientes incluidos en ensayos clínicos de Heberprot-P conducidos en el Centro Nacional de Toxicología, según años de evolución de la diabetes

Ensayo clínico	Pacientes evaluados	Pacientes incluidos	Tipo de diabetes		Años de evolución de la diabetes (Media± DS)
			1	2	
Fase I -2007-2008	38	17	6	11	19,5 ± 16
Fase I -2012-2013	49	25	-	25	16 ± 12
Fase II -2009-2011	58	35	1	34	15,1 ± 9,9
Fase IV -2012-2013	16	10	-	10	13,4 ± 9
Total/ promedio	161	87	7	80	16,3

De los 77 pacientes incluidos en el estudio (tabla 2), 22 fueron tratados con 75 µg/ dosis tres veces por semana y 25 fueron tratados con 225 µg/ dosis una vez por semana. El resto recibió dosis más bajas de Heberprot-P o placebo. La duración máxima del tratamiento fue de 8 semanas. En todos los pacientes se realizó cura de la lesión, se utilizaron antimicrobianos según requerimientos y ajustes necesarios de dosis en el tratamiento médico, que contribuyó al buen control metabólico.

Tabla 2 - Pacientes tratados con Heberprot-P según su esquema de dosis

Ensayo clínico	Heberprot-P Dosis 3 V/semana					Dosis 225 µg 1V/ semana	Salida del estudio	Total de pacientes
	2,8 µg	8,3 µg	25 µg	75 µg	Placebo			
Fase I - 2007-08	-	-	8	8	-	-	1	16
Fase I - 2012-13	-	-	-	-	-	25	-	25
Fase II - 2009-11	6	5	5	4	6	-	9	26
Fase IV - 2012-13	-	-	-	10	-	-	-	10
Total de pacientes	6	5	13	22	6	25	10	77

La mitad de los pacientes tenían retinopatía diabética no proliferativa (46,75 %) con predominio de la forma leve, en el examen realizado antes del tratamiento con Heberprot-P (tabla 3). El 11,68 % tenía edema macular diabético, asociado a otras formas de retinopatía diabética y el 19,48 % padecía retinopatía diabética proliferativa.

Tabla 3 - Resultado del examen oftalmológico realizado antes del uso de Heberprot-P a diferentes niveles de dosis

Examen oftalmológico		Heberprot-P. Dosis 3 veces por semana					Dosis 225 µg/dosis 1 vez/ semana	Total de pacientes
		2,8 µg	8,3 µg	25 µg	75 µg	placebo		
Fondo de ojo normal		2	1	2	6	1	2	14
Retinopatía diabética no proliferativa	Leve	1	-	5	9	1	3	19
	moderada	-	2	-	1	-	8	11
	Preproliferante	2	-	1	-	1	2	6
Retinopatía diabética proliferativa		-	2	2	2	3	6	15
Retinopatía diabética + edema macular diabético		1	-	2	4	-	2	9
Otras enfermedades oculares		-	-	3	4	-	4	11

En el examen realizado a los cinco meses de iniciado el tratamiento con Heberprot-P, (tabla 4) solo un paciente masculino de 65 años de edad, con más de 20 años de evolución de diabetes tipo 2, hipertenso, del grupo tratado a las dosis de 225 µg/ dosis, evolucionó a retinopatía diabética proliferativa, luego de un examen previo en el que se observó retinopatía diabética no proliferativa moderada, más edema macular diabético. Este paciente estuvo en régimen ambulatorio, en las últimas cuatro semanas de estudio, por cierre temprano de la lesión. En las consultas de seguimiento y de fin de estudio declaró pobre adherencia a la dieta y al tratamiento antidiabético. Una vez diagnosticada la progresión, se realizó tratamiento específico por oftalmología y llevó seguimiento con valoración multidisciplinaria y resultados satisfactorios. La progresión se reportó como evento adverso no grave, moderado, de causalidad posible. Todos los demás pacientes tuvieron un examen oftalmológico similar antes y después de la aplicación del producto en investigación.

Tabla 4 - Resultado del examen oftalmológico realizado 20 semanas después de la primera dosis de Heberprot-P, a diferentes niveles de dosis

Examen oftalmológico		Heberprot-P. Dosis 3 veces por semana					Dosis 225 µg/dosis 1 V/ semana	Total de pacientes
		28 µg	83 µg	25 µg	75 µg	placebo		
Fondo de ojo normal		2	1	2	6	1	2	14
Retinopatía diabética no proliferativa	Leve	1		5	9	1	3	19
	moderada		2	-	1	-	7	11
	Preproliferativa	2	-	1	-	1	2	6
Retinopatía diabética proliferativa		-	2	2	2	3	7	15
Retinopatía diabética + edema macular diabético		1	-	2	4	-	2	9
Otras enfermedades oculares				3	4		4	11

DISCUSIÓN

La retinopatía diabética se desarrolla generalmente entre los 10 y los 20 años, luego del inicio de la diabetes y progresa más rápido, cuando dicha enfermedad no se diagnostica o no se trata a tiempo. Entre los factores de riesgo de retinopatía diabética se destacan el tipo de diabetes, el tiempo de evolución y el mal control metabólico. Después de 20 años de padecer la enfermedad metabólica,

más de la mitad de los pacientes pudieran tener retinopatía diabética y requerirán tratamiento para evitar ceguera irreversible.^(3,7,8)

Otros autores declaran como principales factores de riesgo para el desarrollo de una retinopatía diabética: la duración de la enfermedad, el mal control metabólico, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y el desconocimiento sobre la enfermedad.⁽³⁾

En los pacientes mayores de 60 años, varios factores de riesgo han sido identificados, tales como factores genéticos, anomalías del desarrollo, trastornos nutricionales, exposición a la luz ultravioleta, trastornos metabólicos, traumatismos, cambios inducidos por drogas de abuso y la edad.⁽⁹⁾

De acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, 45 millones de personas en el mundo padecen ceguera. La retinopatía diabética representa entre el 70 y el 80 % del total de los casos de ceguera relacionada con la diabetes y en la medida en que aumenta la esperanza de vida en los diabéticos, el problema de la retinopatía se incrementa y se agrava paralelamente. El edema macular diabético y la retinopatía diabética proliferativa son las formas de retinopatía diabética, que producen ceguera total o parcial con mayor frecuencia.^(7,9)

El edema macular se puede presentar en cualquier etapa de una retinopatía diabética, es la causa más importante de limitación visual y se relaciona con un mayor tiempo de evolución de la diabetes.^(10,11)

La prevalencia de retinopatía diabética entre las personas con diabetes no se incrementa significativamente cuando se estratifica por edades, más bien se relaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad metabólica. Además, no es solamente el tiempo de evolución, inciden otros factores en la aparición de la retinopatía diabética como el pobre control de la glicemia e hipertensión arterial. Se conoce que las manifestaciones oftalmológicas de los pacientes que padecen de diabetes, se hacen más evidentes cuanto mayor es el tiempo de evolución de la enfermedad y sobre todo, los signos clínicos de retinopatía.^(12,13)

Una investigación⁽¹⁴⁾ de factores de riesgo y gravedad de la retinopatía diabética, realizado en 2013, arrojó una frecuencia mayor de pacientes con retinopatía diabética no proliferativa leve.

En la bibliografía consultada no se encontraron reportes que relacionen la retinopatía diabética y el uso de Heberprot-P.

La aparición o progresión de retinopatía diabética es infrecuente en pacientes complicados con úlcera del pie diabético, tratados con Heberprot-P, hasta cinco meses después del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Rodríguez B, Rodríguez-Rodríguez V. Retinopatía diabética, una epidemia prevenible y tratable. Rev Cubana Oftalmol. 2015[acceso: 22/06/2018]; 28(1): [aprox 1 p.]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762015000100001
2. Barría von-Bischhoffshausen F, Martínez Castro F, Verdaguer Terradella J, editores. Actualización de la Guía clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica. Texas: Asociación Panamericana de Oftalmología; 2016 [acceso 22/06/2018]; 28 p. Disponible en: <https://www.pao.org/images/Downloads/spanish/pdf/Guia-ClinicaRetinopatiaDiabetica2016.pdf>
3. Rodríguez-Rodríguez B, Rodríguez-Rodríguez V, Ramos-López M, Velázquez-Villares Y, Alemañi-Rubio E, González-Díaz RE, et al. Estrategia nacional para la prevención de ceguera por retinopatía diabética. Rev Cubana Oftalmol. 2015 [acceso 22/06/2018]; 28(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762015000100014&lng=es
4. Bui TQ, Bui QVP, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Rumbus Z, et al. Epidermal Growth Factor is Effective in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis and Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2019 [acceso 25/02/2019]; 16(14): 2584. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331038>
5. Berlanga J , Fernández JI , López E , López PA , del Río A , Valenzuela C, et al. Heberprot-P: a novel product for treating advanced diabetic foot ulcer. MEDICC Rev. 2013 [acceso 25/02/2019]; 15(1):11-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396236/>
6. Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, Franco-Pérez N, Savigne-Gutiérrez W, Artaza-Sanz H, et al. Intra-lesional injections of Citoprot-P® (recombinant human Epidermal Growth Factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. Int Wound J. 2007 [acceso: 25/02/2019]; 4(4):333-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17953679>
7. Pérez-Muñoz ME, Redondo-Piño LR, Maciques-Rodríguez JE. Nuestra experiencia en el enfoque integral de prevención y control de la retinopatía diabética. Rev Cubana Endocrinol. 2017 [acceso: 22/06/2018];28(2): [aprox. 2 p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532017000200008&lng=es

8. Molina-Martín JC, Hernández-Silva Y, Molina-Martín LA. Factores de riesgos asociados a retinopatía diabética. Rev Cubana Oftalmol. 2006[acceso: 22/07/2018]; 19(2): [aprox 8 p.]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762006000200007&lng=es
9. Rosabal-Crespo Y, Montes de Oca-Campos I, Hernández-Soria M, Céspedes-Galiano VS, Velázquez-Silva S. Factores de riesgo de la retinopatía diabética en pacientes mayores de 60 años. Rev. electron. Zoilo. 2014 [acceso: 22/06/2018]; 39(9): [aprox. 5 p]. Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/155/276>
10. Rodríguez-Rodríguez B. Prevención de ceguera por retinopatía diabética: ¿dónde estamos? Rev Cubana Oftalmol. 2015 [acceso: 22/06/2018]; 28(1): [aprox. 5 p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762015000100013&lng=es
11. Rodríguez-Rodríguez B, Rodríguez-Rodríguez V, Fernández-Gómez Y. La prevención de la discapacidad visual por retinopatía diabética: un reto para todos. Rev Cubana Oftalmol. 2017 [acceso: 22/06/2018]; 30(3): 1-8. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762017000300014&lng=es
12. Morffi-González E, Díaz-Díaz Y, Fernández-Pérez V, Peña-Hernández K, Pérez-Padilla CA. Retinopatía diabética en el adulto mayor. MEDICIEGO. 2013 [acceso: 22/06/2018]; 19(1):[aprox. 4 p]. Disponible en: https://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol19_01_13/articulos/t-9.html
13. Pérez-Muñoz ME, Triana-Casado I, Pérez-Rodríguez L, Isas-Cordové M. Caracterización clínica de la retinopatía diabética en diabéticos tipo 2 atendidos en el Servicio de Retina del Centro Oftalmológico "Dr. Salvador Allende" de la Habana. MEDICIEGO. 2012[acceso: 22/06/2018]; 18(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: https://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18_01_2012/articulos/t-8.html
14. Castro-Cárdenas K, López-Dorta N, Rodríguez-Rivero D, Suárez-Pérez JC, Llerena-Rodríguez JA. Factores de riesgo y severidad de la retinopatía diabética. Rev Cubana Med Milit. 2013 [acceso: 22/06/2018]; 42(2):181-190. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000200007&lng=es

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses en la investigación.

Contribuciones de los autores

Sonia Pérez Rodríguez: Participó en la concepción del artículo, la recolección de los datos, su redacción, revisión crítica del documento y aprobación de la versión final.

Laura Barrero Viera: Participó en la concepción del artículo, la recolección de los datos, su redacción, revisión crítica del documento y aprobación de la versión final.

Maura Tamayo Rodríguez: Participó en la concepción del artículo, la recolección de los datos, su redacción, revisión crítica del documento y aprobación de la versión final.

Marlene David Baldo: Participó en la concepción del artículo, la recolección de los datos, su redacción, revisión crítica del documento y aprobación de la versión final.