

**INFORME TECNICO 2015 DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA****I. Datos de la solicitud**

Medicamento solicitado:	Alprostadil 20mcg/mL inyectable
Indicación específica:	Pie diabético isquémico
Institución que lo solicita:	Hospital Nacional Arzobispo Loayza
Número de casos anuales:	-----

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Alprostadil
Formulación solicitada	Alprostadil 20 mcg/mL inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	1 registro sanitario
Alternativas en el PNUME²:	-----

III. Estrategia de búsqueda de información

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline,
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2015.

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso setiembre 2015.



IV. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Las úlceras del pie diabético y amputaciones de las extremidades constituyen un gran problema de salud pública que genera un alto costo para el paciente, sus familiares y los sistemas de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el *pie diabético* como: "la infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica".³

La prevalencia de la úlcera de pie diabético en la población diabética es 4 – 10%; la condición es más frecuente en pacientes mayores. Se estima que alrededor del 5% de todos los pacientes con diabetes presentan con una historia de ulceración del pie, mientras que el riesgo de por vida de pacientes diabéticos que desarrollan esta complicación es del 15%.⁴

La mayoría (60-80%) de las úlceras del pie se cura, mientras que 10 a 15% de ellos se mantendrá activo y 24.5% de ellos finalmente conducen a la amputación de miembros en un plazo de 6-18 meses después de la primera evaluación. La herida neuropática tiene más probabilidades de sanar en un período de 20 semanas, mientras que las úlceras neuroisquémicas tardan más y serán más a menudo la que conducen a una amputación de extremidades. Se ha encontrado que el 40-70% de todas las amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores se producen en pacientes con diabetes. Además, muchos estudios han informado de que las úlceras del pie preceden a aproximadamente 85% de todas las amputaciones realizadas en pacientes diabéticos.⁴

El riesgo de ulceración del pie y amputación de miembros aumenta con la edad y la duración de la diabetes. La prevención del pie diabético es crucial, teniendo en cuenta el impacto negativo en la calidad de vida de un paciente y la carga económica asociada en el sistema de salud.⁴

Etiología. Los factores que pueden conducir a heridas del pie en pacientes con diabetes incluyen la presión excesiva, la deformidad de los pies, trauma externo, neuropatía, infección, y los efectos de la isquemia crónica.^{5,6}

Fisiopatología.³

Aunque las lesiones del pie diabético pueden ser diferentes, la vía fisiopatológica para la aparición de la úlcera y sus complicaciones es muy similar y está determinada por diversas condiciones. Esquemáticamente existen factores predisponentes que incluyen la neuropatía, macro y microangiopatía y artropatía; factores precipitantes que incluyen los traumas mecánicos y la higiene local y por último, factores agravantes como la infección que ocasiona mayor extensión del daño tisular y determina el pronóstico de la extremidad.

La neuropatía está presente en más del 90% de las úlceras y juega el rol primordial en el desarrollo y progresión del pie diabético. La forma más común de neuropatía es la polineuropatía metabólica, una condición caracterizada por disfunción sensitivo-motora y autonómica de localización distal, simétrica, crónica y de inicio insidioso. La neuropatía

³ Rincón Y. y col. Evaluación y tratamiento del pie diabético. Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 176-187

⁴ Alexiadou K. et al. Management of Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Ther (2012) 3:4. DOI 10.1007/s13300-012-0004-9

⁵ Diabetic foot ulcer. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁶ Mc Culloch, D. et al. Management of diabetic foot ulcers. UpToDate. ® [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: www.uptodate.com



sensitiva se comporta como el desencadenante de las lesiones debido a la pérdida de sensibilidad a estímulos químicos, térmicos o mecánicos; la neuropatía motora produce debilidad muscular con atrofia de los músculos interóseos y del tibial anterior, ocasionando deformidad de los dedos (dedos en garra o en martillo), hiperqueratosis y callosidades en la región plantar con mayor frecuencia en los puntos de apoyo (cabeza de metatarsianos). Por último, la neuropatía autonómica condiciona una piel fina, seca, atrófica, con fisuras, que facilita el ingreso de gérmenes y con ello el desarrollo de la infección.

La macroangiopatía diabética en conjunto con la polineuropatía diabética, hace que la evolución de las lesiones sea más tórpida y de difícil manejo. Aparece de forma precoz, con distribución multisegmentaria, bilateral y distal. Existe controversia sobre la importancia de la microangiopatía en la fisiopatología del pie diabético, sin embargo, esta produce alteración en la regulación del flujo sanguíneo, aumento del flujo microvascular y de la presión capilar, disfunción endotelial, esclerosis microvascular, hialinosis arteriolar, alteración en las respuestas vasculares, disminución de la tensión transcutánea de oxígeno y, por lo tanto, isquemia, con aparición de úlceras y defectos en la cicatrización y curación de la misma.

La osteoartropatía neuropática (Pie de Charcot) es una condición progresiva caracterizada por luxación articular, fracturas patológicas y destrucción severa de la arquitectura del pie. Esta condición resulta en una deformidad debilitante y más aún en amputación. El diagnóstico inicial es a menudo clínico, se basa en la presencia de edema unilateral profundo, aumento de la temperatura, eritema, efusión articular y resorción ósea en un pie con pérdida de la sensibilidad y piel intacta

Clasificación de la úlcera: El primer paso en el manejo de la úlcera del pie diabético es la clasificación de la úlcera. La clasificación se basa en la evaluación clínica de la medida de la úlcera y la evaluación del estado vascular del pie, que ayudan a determinar la naturaleza y la intensidad del tratamiento.⁷

Sistema University Texas (UT): Un sistema de clasificación muy usado fue originalmente propuesto por Wagner, posteriormente la universidad de Texas, San Antonio en los Estados Unidos actualizó el sistema Wagner. Aunque similar a Wagner en sus primeras 3 categorías, este último sistema elimina grados 4 y 5 y adiciona etapa A-D para cada uno de los grados. El sistema UT fue la primera clasificación de la úlcera del pie diabético a ser validado. Esta clasificación está en base solamente de la evaluación clínica (profundidad de la úlcera y presencia de necrosis) y no considera la variabilidad en el estado vascular del pie.⁷

University of Texas Diabetic Wound Classification System⁸

University of Texas Diabetic Wound Classification System				
Stage	Grade			
	0	I	II	III
A (no infection or ischemia)	Pre- or post-ulcerative lesion completely epithelialized	Superficial wound not involving tendon, capsule, or bone	Wound penetrating to tendon or capsule	Wound penetrating to bone or joint
B	Infection	Infection	Infection	Infection
C	Ischemia	Ischemia	Ischemia	Ischemia
D	Infection and ischemia	Infection and ischemia	Infection and ischemia	Infection and ischemia

⁷ Mc Culloch, D. et al. Management of diabetic foot ulcers. UpToDate. © [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: www.uptodate.com

⁸ Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee



Sistema Wounds/Infection/foot/ (WIFI): Para abordar mejor el rápido aumento de la prevalencia de la enfermedad arterial periférica en las personas con diabetes, la Sociedad de Cirugía Vasculosa propuso un sistema centrado en las "extremidades amenazadas" Esta clasificación fue validada en 04 estudios diferentes, y parece prometer como un medio pragmático para evaluar la probabilidad de morbilidad para extremidades en riesgo. La estructura del sistema WIFI está diseñado en una escala de "ninguno / leve / moderada / grave (0/1/2/3)" igual que la escala de evaluación del cáncer "tumor / nodo / metástasis". El sistema puede ser visualizado como tres anillos de intersección de riesgo. WIFI también ayuda al equipo a identificar cuáles de estos riesgos es "dominante" durante un período determinado, durante un período dado durante toda la vida de la atención.⁹

El sistema PEDIS - El Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) propusieron clasificar todas las úlceras de acuerdo a las siguientes categorías: perfusión, la extensión, la profundidad, la infección, y la sensación (PEDIS). El sistema PEDIS es principalmente usado para fines de investigación. Otros sistemas de clasificación de la úlcera también se han descrito.⁹

Clasificación IDSA: No infectado (PEDIS grado 1)

- Herida sin purulencia o cualquier evidencia de inflamación (hinchazón local o induración, eritema, sensibilidad local o dolor, calor local).

Clasificación IDSA: infección leve (PEDIS grado 2)

- Infección local con la herida limitada a la piel o tejido subcutáneo superficial con presencia de ≥ 2 signos de inflamación (purulencia, eritema, dolor o sensibilidad, calor o induración) y, si el eritema, $> 0,5$ cm a ≤ 2 cm alrededor de la úlcera excluir otras causas de la respuesta inflamatoria de la piel (como, gota, neuroosteoartropatia de Charcot, fractura, trombosis, o estasis venosa)

Clasificación IDSA: infección moderada (PEDIS grado 3)

- Infección local (como arriba) con > 2 cm de eritema o una herida que rodea involucrando las estructuras más profundas que la piel y el tejido subcutáneo (tales como, osteomielitis, absceso, fascitis, artritis séptica) en ausencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica.

Clasificación IDSA: infección grave (PEDIS grado 4)

- Infección local (como arriba) más al menos 2 de los siguientes signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
 - Temperatura > 38 ° C (100.4 grados F) o < 36 ° C (96.8 grados F)
 - Frecuencia cardíaca > 90 latidos / minuto
 - Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones / minuto o PaCO₂ < 32 mm Hg
 - Recuento de leucocitos > 12.000 o < 4.000 células / mL o $\geq 10\%$ formas inmadura

⁹ Mc Culloch, D. et al. Management of diabetic foot ulcers. UpToDate. © [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: www.uptodate.com

V. Tratamiento

INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

Alprostadil

El alprostadil (prostaglandina E1) es un miembro de la clase E de prostaglandinas, es un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Sin embargo, se inactiva rápidamente en los pulmones, y se debe administrar por vía intravenosa o intraarterial utilizando grandes dosis.¹⁰

La pauta de dosificación con Alprostadil es 60 microgramos (3 ampollas) en 250 ml de suero fisiológico con infusión endovenosa durante 2-3 horas, con bomba de perfusión, cada 24 horas, durante 3 semanas (lunes a sábado).¹¹

Un estudio asignó al azar a 1560 pacientes con isquemia crítica crónica de la pierna (dolor en reposo durante ≥ 2 semanas, la ulceración del pie, o gangrena) al tratamiento con PGE1 intravenosa (alprostadil) o no PGE1 durante 28 días. Al alta hospitalaria, el resultado combinado (muerte, amputación, persistencia de la isquemia crítica de la pierna, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular) fue significativamente menor en los pacientes tratados (64% frente a 74% para ningún tratamiento, $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo un beneficio clínico a largo plazo y a los seis meses no hubo diferencia significativa en el resultado final (53% frente a 58% por ciento).

El documento de consenso TASC II de 2007, sobre el manejo de la enfermedad arterial periférica no recomienda PGE1 o cualquier otro prostanoides para el manejo de la isquemia de la extremidad amenazada.¹⁰

SUMARIOS

UpToDate.¹² En *Management of diabetic foot ulcers*, recomienda lo siguiente

- El tratamiento de las úlceras del pie diabético comienza con una evaluación completa de la úlcera y el estado de salud general del paciente. La evidencia de la neuropatía subyacente, deformidad ósea, y la enfermedad arterial periférica debe buscarse activamente. La úlcera es clasificada sobre la presentación inicial y con el seguimiento en cada visita usando un sistema estandarizado para documentar el examen, el plan de tratamiento, y seguir el progreso de la curación.
- El desbridamiento adecuado, el cuidado apropiado local de la herida (desbridamiento y apósitos), la redistribución de la presión sobre la úlcera por descarga mecánica, y el control de isquemia e infección (cuando está presente) son importantes componentes de tratamiento para todas las úlceras, independientemente de la etapa y la profundidad.
- Para la mayoría de los pacientes con úlceras del pie diabético, sugieren desbridamiento quirúrgico en lugar de otro método. Si un cirujano con experiencia clínica en desbridamiento quirúrgico no está disponible, sugieren desbridamiento autolítico con hidrogeles. Alternativamente, el paciente puede ser referido a centros con experiencia quirúrgica apropiada en el manejo del pie diabético. Los

¹⁰ Neschis D.G. et al. Treatment of chronic lower extremity critical limb ischemia. UpToDate. This topic last updated: Jul 17, 2015. www.uptodate.com

¹¹ Diagnóstico y tratamiento del pie diabético, úlceras por presión y úlceras venosas. Hospital Universitario Virgen Macarena y Área. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud.

¹² Mc Culloch, D. et al. Management of diabetic foot ulcers. UpToDate. © [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: www.uptodate.com



apósitos son seleccionados en base a la úlcera o características de heridas postquirúrgicas.

- Para el manejo de heridas abiertas extensas seguidas del desbridamiento por infección o necrosis, o amputación parcial del pie, sugieren la terapia de heridas con presión negativa (Grado 2A). Todo el tejido necrótico o hueso infectado (osteomielitis) debe ser retirado de la herida antes de usar este dispositivo.
- Existen varios métodos para lograr la descarga mecánica e incluye yesos de contacto total, zapatos de cuña, y reposo en cama. El tipo de descarga que se utiliza depende en gran medida de la experiencia local.
- Para los pacientes que se presentan con una úlcera de pie diabético e isquemia severa de las extremidades, recomiendan revascularización temprana (Grado 1B). La revascularización también debe realizarse en pacientes con úlcera que no cicatriza y cualquier grado de isquemia de las extremidades.

La revascularización desempeña un papel importante en el tratamiento de las úlceras del pie diabético en pacientes con documentada enfermedad arterial periférica (para evitar la necesidad de amputación). Cuando sea posible, la revascularización se asocia con una menor incidencia de amputación en pacientes con úlcera del pie diabético y severa isquemia de las extremidades. Como ejemplo, en un estudio longitudinal de 564 pacientes, la angioplastia o cirugía de injerto se realizaron en 75 y 21 por ciento, respectivamente. Ningún procedimiento fue posible en el 5% restante. Las tasas de amputación fueron 8.2, 21.2 y 59.2 por ciento entre los pacientes sometidos a angioplastia, bypass o no revascularización.

DYNAMED¹³. En Diabetic foot ulcer, recomienda lo siguiente:

- Las medidas generales incluyen:
 - mantener un buen control de la glucemia, dejar de fumar, calzado adecuado, descargar la presión sobre la herida, parece efectivo el yeso de contacto completo (evidencia nivel 2 [nivel medio]) y seguido de deambulación continua mientras se alivia la presión en el sitio de la úlcera para las úlceras sin isquemia o infección.
- Los apósitos deben
 - mantener el medio ambiente húmedo en la herida
 - permitir la inspección diaria
- Desbridar cualquier herida que tiene el tejido necrótico o callo circundante (*IDSA Fuerza de recomendación, baja calidad de la evidencia*)
- Úlceras sin evidencia clínica de infección no necesitan tratamiento antibiótico (*IDSA Fuerza de recomendación, baja calidad de la evidencia*)
- Si la úlcera muestra signos de infección, el tratamiento es en base a la gravedad de la infección
 - La mayoría de los pacientes con infecciones leves a moderadas se pueden manejar como paciente ambulatorio.
 - La hospitalización suele ser necesaria para las infecciones graves o infecciones complicadas por isquemia de las extremidades (*IDSA Fuerza de recomendación, baja calidad de la evidencia*)
 - Para infecciones leves
 - para infecciones leves, utilice el tratamiento oral con elección en base a patógeno probable.

¹³ Diabetic foot ulcer. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- en pacientes sin historia de tratamiento antibiótico reciente, la terapia de focalización de cocos grampositivos aerobios puede ser suficiente (*IDSA recomendación débil, baja calidad de la evidencia*).
- Duración del tratamiento: 1 - 2 semana, pero algunos casos pueden requerir 2-4 semanas
- Para infección de moderada a grave.
 - Para infecciones de moderadas a graves, utilizar el tratamiento oral o parenteral (basado en la condición clínica [infección grave por lo general indicado parenteral]) con la elección en base a patógeno probable.
 - Duración de tratamiento: 1 – 4 semanas
 - Duración de tratamiento por infección de articulación o hueso puede ser 1 semana a más de 3 meses.
- Para la osteomielitis del pie diabético, la elección del tratamiento quirúrgico versus no quirúrgico depende de varios factores.
- Además de fluconazol oral con el cuidado habitual puede reducir el tiempo de curación de úlceras del pie diabético con infección invasiva
- Cirugía
 - Considerar la evaluación por el cirujano para pacientes con infección del pie diabético moderado o grave. (*IDSA recomendación débil, baja calidad de la evidencia*).
 - involucrar al cirujano vascular cuando la isquemia complica la infección del pie diabético, especialmente en pacientes con extremidad isquémica crítica. (*IDSA Recomendación fuerte, Moderada calidad de la evidencia*)
 - desbridamiento quirúrgico incluyendo resecciones limitadas o amputaciones pueden reducir la necesidad para más amputaciones extensas
- Terapias que pueden reducir el riesgo de amputación (nivel de evidencia 2 [nivel medio])
 - Factor estimulante de colonia de granulocitos.
 - oxígeno hiperbárico.
- Tratamientos tópicos que pueden aumentar las tasas de curación (nivel de evidencia 2 [nivel medio])
 - hidrogel, pero evidencia insuficiente con respecto a otros métodos de desbridamiento
 - becaplermin pero posible aumento del riesgo de muerte por cáncer.
 - tretinoína tópica en solución al 0,05%
 - plasma gel rico en plaquetas.
 - dalteparina 5,000 unidades por vía subcutánea una vez al día (para un máximo de 6 meses) mejora la cicatrización de úlceras del pie crónicas en pacientes con diabetes y enfermedad arterial periférica. (evidencia de nivel 1 [probablemente fiable])
 - La terapia de heridas con presión negativa acelera la curación de úlceras de pie diabético (nivel de evidencia 1 [probablemente fiable])

GUIAS DE PRACTICA CLINICA

En la **Guía de Práctica Clínica del Grupo de Trabajo Internacional de Pie Diabético (IWGDF)**, sobre el uso de las intervenciones para mejorar la cicatrización de las úlceras



crónicas del pie en la diabetes (2015)¹⁴, se ha realizado una revisión de la evidencia para contestar la siguiente pregunta de investigación:

¿Hay un lugar para otras terapias sistémicas, incluyendo medicamentos y terapias a base de hierbas, en la mejora de la cicatrización de heridas en el pie diabético?

El resultado de la revisión concluyó que no se reportaron tratamientos sistémicos para mejorar la cicatrización de heridas, incluidos medicamentos y terapias a base de hierbas, con preferencia a las normas aceptadas de la atención de buena calidad. (Fuerte recomendación; Bajo nivel de evidencia).

En la Guía se señala que los ensayos clínicos con heparina de bajo peso molecular, con la infusión de iloprost, y con preparados a base de hierbas - (administrados por vía oral en dos estudios y por vía intravenosa en uno) fueron de mala calidad y no mostraron ninguna mejora importante en el resultado. También se menciona que un estudio reciente del uso de vildagliptina oral, informó de una mejoría aparente en la curación a las 12 semanas, pero la baja incidencia de curación en el grupo de control pone en duda el probable beneficio clínico de este producto si se utiliza además una buena atención clínica. No encontraron evidencia para justificar la recomendación para la adopción de cualquier otra terapia sistémica para mejorar la cicatrización de las úlceras del pie diabético en la práctica habitual.

En esta Guía se establece que las recomendaciones se derivan de la revisión sistemática crítica de todas las publicaciones pertinentes, pero este proceso tiene sus limitaciones y éstas deben tenerse en cuenta. De igual modo señalan que el criterio de valoración clínica de la atención es acelerar la curación completa de las úlceras crónicas del pie en la diabetes y esto debe demostrarse si generalmente se recomienda cualquier tratamiento. Hasta la fecha, dicha recomendación no ha sido posible debido a las limitaciones tanto en extensión y, en muchos casos, en la calidad de los estudios reportados.

En la **Guía del Instituto Nacional para la salud y excelencia en el cuidado (NICE)¹⁵** "Problemas del pie diabético: prevención y cuidado" (2015) se ha encontrado recomendaciones para el manejo de:

- Úlcera en el pie diabético. Se puede usar uno o más de los siguientes cuidados como estándar para el tratamiento de las úlceras del pie diabético:
 - La descarga.
 - Control de la infección del pie.
 - El control de la isquemia.
 - Desbridamiento de la herida.
 - Apósitos para heridas.
- Artropatía de Charcot

En esta Guía no se encuentran recomendaciones para el uso de Prostaglandina E1 o Alprostadil en los tratamientos anteriormente mencionados.

La **Guía Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN¹⁶ (2014)** para el manejo de la enfermedad activa del pie diabético establece lo siguiente:

- En ausencia de un equipo multidisciplinario para el cuidado de los pies, las lesiones del pie son más propensas a conducir a una amputación. Los equipos multidisciplinarios del cuidado del pie permiten un tratamiento intensivo y el acceso rápido a la cirugía ortopédica y vascular. Con esto se logra el control de la infección y

¹⁴ International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes © 2015

¹⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management. August 2015.

¹⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes a national clinical guideline. Updated May 2014



la revascularización cuando sea necesario. La cicatrización de heridas y ahorro de los amputaciones de los pies pueden ser alcanzados con éxito, reduciendo la tasa de importante amputaciones. La adherencia a los protocolos establecidos a nivel local puede reducir la duración de la estancia hospitalaria y tasa de complicaciones. Un estudio de cohorte ha demostrado que la intervención cardiovascular agresiva en el cuidado clínico del pie diabético multidisciplinario reduce la mortalidad a los cinco años en un 38% en pacientes con neuroisquemia y 47 % en pacientes con neuropatía ($p < 0,001$).

- Un equipo multidisciplinario del cuidado del pie debe incluir:
Podólogo, médico especialista en diabetes, ortopedista, enfermera especialista en diabetes, cirujano vascular, cirujano ortopedista, radiólogo.
Un equipo multidisciplinario del cuidado de los pies debe abordar el manejo del riesgo cardiovascular.
 - En esta Guía se recomiendan las alternativas de cuidado de las úlceras del pie diabético: En el alivio de la presión, tratar la infección, terapia para curar las úlceras, la reconstrucción arterial, en la neuroartropatía del pie Charcot
- En ninguna de estas alternativas se recomienda el uso de Alprostadil o prostaglandina E1.

En la **Guía Internacional manejo de úlceras para el pie diabético (2013)**¹⁷ se establece lo siguiente:

Las personas con diabetes tienen el doble de probabilidades de presentar enfermedad arterial periférica (PAD) que las personas sin diabetes. También es un factor de riesgo clave para la amputación de las extremidades inferiores. La proporción de pacientes con un componente isquémico en sus úlceras de pie diabético (DFU) está en aumento y se ha informado que es un factor de riesgo que contribuye en el desarrollo de úlceras del pie diabético hasta en el 50% de los pacientes. Es importante recordar que, incluso en ausencia de un suministro arterial pobre, como en el caso de la microangiopatía (pequeña disfunción de los vasos) contribuye a la mala cicatrización de la úlcera en las DFUs neuroisquémico. La Disminución de la perfusión en el pie diabético es un escenario complejo y se caracteriza por varios factores relacionados a la disfunción microvascular, además de PAD

Las DFUs son generalmente el resultado de dos o más factores de riesgo que ocurren juntos. Elementos intrínsecos como la neuropatía, PAD y deformidad del pie (resultante, por ejemplo, de cambios estructurales neuropáticos), acompañados por un trauma externo, tal como el calzado mal ajustado o una lesión en el pie puede, con el tiempo, conducir a una DFU.

Para el tratamiento de las enfermedades subyacentes se recomienda lo siguiente:

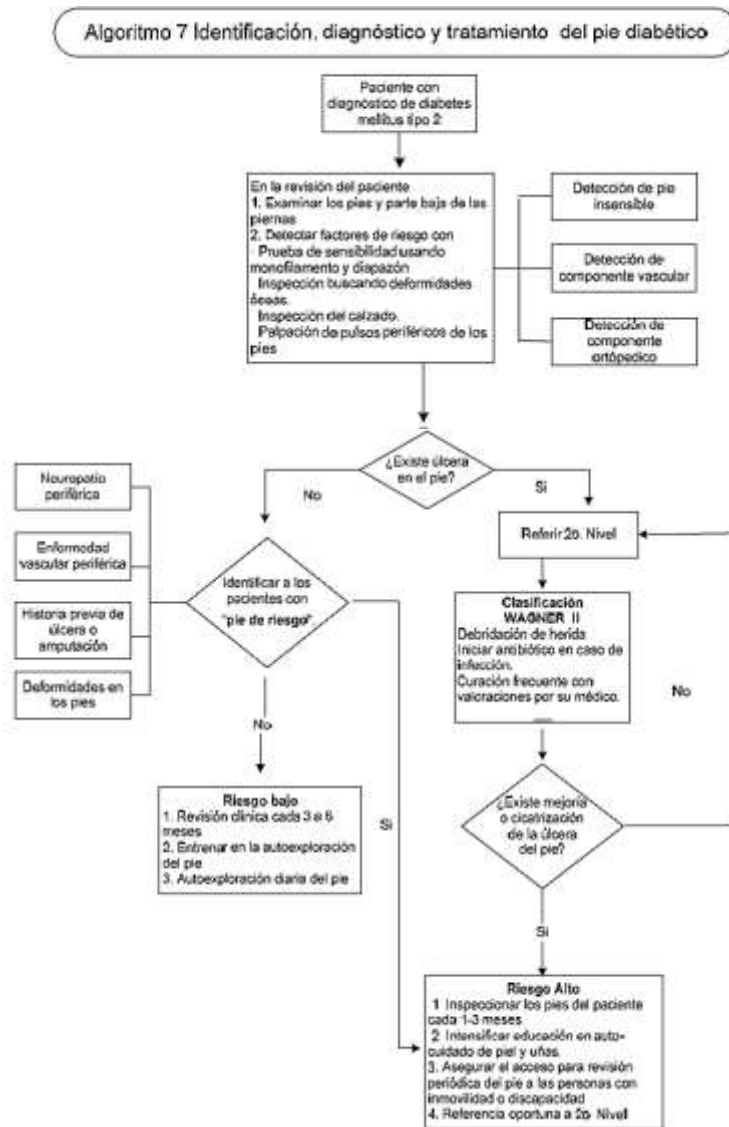
- Los profesionales deben identificar la causa subyacente de la DFU durante la evaluación del paciente y, cuando sea posible, corregirla o eliminarla. Tratar cualquier isquemia severa es esencial para la cicatrización de heridas, independientemente de otras intervenciones.
- Se recomienda que todos los pacientes con isquemia crítica de miembros, incluyendo el dolor isquémico en reposo, la ulceración y pérdida de tejido, deben ser referidos para la consideración de la reconstrucción arterial.
- El logro de control diabético óptimo debe implicar el control estricto de la glucemia y factores de riesgo, tales como el manejo de la presión arterial alta, hiperlipidemia y fumadores. Las deficiencias nutricionales también deben ser manejadas.
- Abordar la causa física del trauma. Además de examinar el pie, los profesionales deben examinar el calzado del paciente para el ajuste apropiado, el desgaste y la

¹⁷ International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. Wounds International, 2013.

presencia de cuerpos extraños (por ejemplo, piedras pequeñas, fragmentos de vidrio, alfileres, pelos de mascotas) que pueden traumatizar el pie. Cuando sea posible y apropiado, los profesionales deben consultar otro tipo de calzado desgastado en el hogar y en el trabajo (por ejemplo, zapatillas y botas de trabajo).

El **Consenso de la Sociedad Italiana de Diabetes, Radiología y Cirugía endovascular (2014)**¹⁸ sobre el tratamiento de la enfermedad periférica arterial en diabetes ha establecido que no están indicados los vasodilatadores en la terapia médica y siempre se recomienda la terapia antiplaquetaria.

En la **Guía de Práctica Clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)**¹⁹ "Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención" se establece el siguiente protocolo de tratamiento del pie diabético



¹⁸ A. Aiello , R. Anichini , E. Brocco , C. Caravaggi , A. Chiavetta. And et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: A consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2014) 24, 355e369

¹⁹ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 08/07/2014



VI. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Ruffolo, et al (2010)²⁰, realizaron una revisión sistemática para determinar la efectividad y seguridad de los prostanoideos en los pacientes con isquemia crítica de las extremidades (ICE). Para lo cual el Grupo Cochrane de Enfermedades Vasculares Periféricas (Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group) realizó búsquedas en su registro de ensayos (última búsqueda octubre de 2009) y en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) en The Cochrane Library (última búsqueda en el Número 4, 2009) de publicaciones que describieran ensayos controlados aleatorios (ECA) de prostanoideos para la ICE. Se hicieron búsquedas adicionales en MEDLINE, EMBASE, LILACS y SciSearch, y también se estableció contacto con las compañías farmacéuticas y los expertos para identificar datos no publicados y ensayos todavía en ejecución. En este estudio se comparó prostaglandina E1 (PGE₁, alprostadil), la prostaciclina (epoprostenol PGI₂), el iloprost, el beraprost o el cisaprost versus placebo u otros tratamientos de control farmacológico (por ejemplo, pentoxifilina, cilostazol, naftidrofurilo, tratamiento angiogénico, u otros prostanoideos). Los resultados que fueron evaluados son los siguientes:

Resultados primarios

- progresión de la enfermedad: estabilización, amputaciones mayores (encima/debajo de la rodilla), amputaciones menores (pies/dedos parciales), amputaciones totales (mayor más menor);
- mortalidad y morbilidad cardiovascular: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arritmia (cambio del ritmo normal del latido del corazón), muerte súbita;
- mortalidad por todas las causas;
- calidad de vida (medida con un cuestionario de calidad de vida validado).

Resultados secundarios

- evaluación del dolor o uso de fármacos analgésicos (medido con una escala de dolor validada y un cuestionario validado, respectivamente)
- evolución de las lesiones tisulares (úlceras cicatrizadas/no cicatrizadas, según aumento/disminución del área de superficie y presencia/ausencia de tejido de granulación);
- índice braquial-tobillo (IBT);
- eventos adversos del tratamiento.

En la búsqueda se recuperaron 532 citas, después de la primera selección quedaron en 111 estudios potenciales. Finalmente, después de la exclusión de los estudios de mala calidad y sin información suficiente, se incluyeron 20 ensayos en la revisión. Los 20 ensayos que incluyeron un total de 2724 pacientes asignados al azar se mencionan a continuación:

- Cuatro estudios compararon PGE₁ (iv) con placebo (Diehm 1987; Diehm 1988; Stiegler 1992; Telles 1984);
- Dos estudios (Böhme 1989; Trubestein 1987) compararon PGE₁ intraarterial (ia) con ATP (trifosfato de adenosina).
- Cinco estudios compararon iloprost (iv) con placebo (Balzer 1991; Brock 1990; Dormandy 1991; Guilmot 1991; Norgren 1990);
- Un estudio (Beischer 1998) comparó la infusión de dosis baja de iloprost con una infusión estándar;
- Un estudio comparó iloprost (iv) con PGE₁ (Schellong 2003).
- Dos estudios compararon iloprost oral con placebo en dos estudios (Dormandy 2000a - Study A; Dormandy 2000b - Study B).

²⁰ Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006544. DOI: 10.1002/14651858.CD006544.pub2

- Dos estudios compararon PGI₂ intravenosa con placebo en (Belch 1983; Hossmann 1983), y
- Un estudio comparô PGI₂ intraarterial (catéter 21 SWG insertado en la arteria femoral común) con naftidrofurilo (Negus 1987).
- Dos estudios compararon lipoecraprost (Brass 2006) y el ciprostone (Linnet 1991) con placebo, ambos usaron la vía iv de administración.

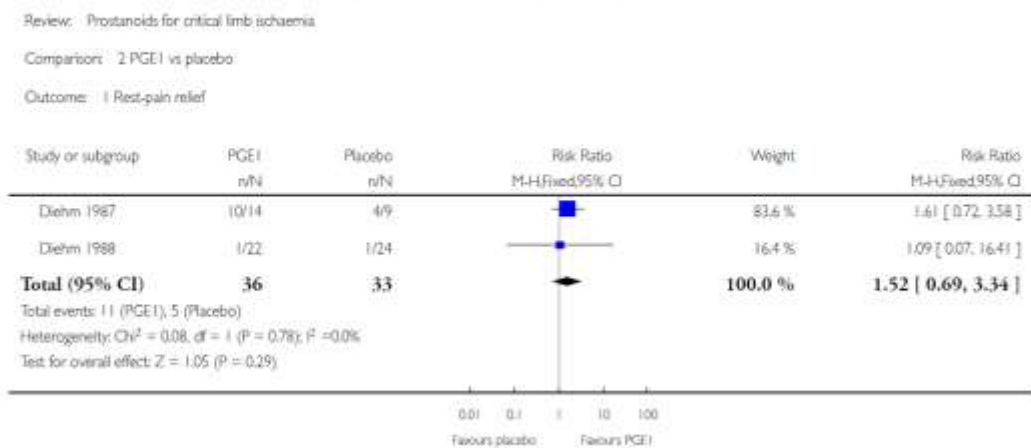
Los resultados fueron los siguientes

- Los prostanoides parecen ser eficaces para aliviar el dolor en reposo (cociente de riesgos [CR] 1,32; intervalo de confianza [IC] del 95% 1,10 a 1,57; p = 0,003), y para la cicatrización de las úlceras (CR 1,54; IC del 95%: 1,22 a 1,96).

Comparison 1. Prostanoids vs placebo				
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Rest-pain relief	9	1116	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.32 [1.10, 1.57]
2 Ulcer healing	8	1132	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.54 [1.22, 1.96]
3 Amputations (not defined if majors or totals)	9	1790	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.89 [0.76, 1.04]
4 Mortality	5	1391	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.07 [0.65, 1.75]
5 Adverse events (patients)	8	716	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.35 [1.99, 2.78]

- Cuando se compara PGE1 intravenoso (iv) versus placebo (Diehm 1987; Diehm 1988) mostró resultados no estadísticamente significativos en el alivio del dolor en reposo (CR 1,52; IC del 95%: 0,69 a 3,34), y en la reducción del consumo de analgésicos (CR 1,58; IC del 95%: 0,92 a 2,72)

Analysis 2.1. Comparison 2 PGE1 vs placebo, Outcome 1 Rest-pain relief.



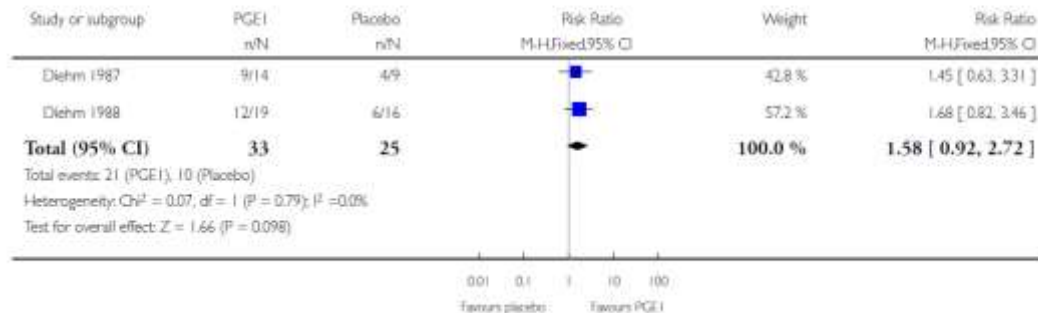
- Cuando se compara PGE1 intraarterial (ia) versus trifosfato de adenosina (ATP) (Böhme 1989; Trubestein 1987) mostró resultados estadísticamente significativos de la PGE1 ia: las amputaciones totales (CR 0,26; IC del 95%: 0,09 a 0,74).

Analysis 2.2. Comparison 2 PGEI vs placebo, Outcome 2 Reduction in analgesics consumption.

Review: Prostanoids for critical limb ischaemia

Comparison: 2 PGEI vs placebo

Outcome: 2 Reduction in analgesics consumption



Los autores concluyeron que a pesar de algunos resultados positivos en el alivio del dolor en reposo, la cicatrización de las úlceras y las amputaciones, no existen pruebas definitivas basadas en los resultados de la efectividad a largo plazo y la seguridad de diferentes prostanoides en los pacientes con ICE. Deben realizarse ensayos aleatorios doble ciego adicionales de alta calidad y bien ejecutados.

Weck, et al²¹(2011), realizaron una revisión narrativa sobre el manejo no invasivo del pie diabético con isquemia crítica de los miembros (CLI). El impacto de las prostaglandinas en el tratamiento de la enfermedad arterial periférica (PAD) es controversial debido a que existe poca evidencia del tratamiento mejore la capacidad de caminar y calidad de vida; así como una mejora de la cicatrización de heridas, reducción del dolor y las amputaciones de los miembros inferiores en 50% en sujetos con CLI y las opciones que carecen de revascularización

En el informe realizado por la comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen Arrixaca del producto Alprostadilo para el Tratamiento sintomático de la arteriopatía oclusiva de miembros inferiores en estadios III y IV de Leriche-Fontaine, excluyendo candidatos a amputación (2006)²². Este informe fue rechazado por falta de evidencia científica de su eficacia, quedando clasificada como criterio B: NO LO INCLUYERON por insuficiente evidencia de su eficacia; basándose en los siguientes estudios:

1. Telles, G.S., et al. (1984). Prostaglandina E1 in severe lower limb ischemia: a double-blind controlled trial. Ensayo clínico desarrollado en el Hospital de Oxford, prospectivo, doble ciego, en el que se comparó prostaglandina E1 frente a placebo y se incluyeron 30 pacientes con ulceración isquémica o dolor en reposo en las extremidades inferiores debido a aterosclerosis (14 rama tratamiento y 16 rama placebo). A los pacientes se les administró una infusión continua durante 72h de 10 ng/Kg.min. A continuación se les realizó un seguimiento durante 1 mes. La variable principal medida era amputación o no. Resultados: En el grupo tratado con prostaglandina hubo 7 amputaciones y 5 en el

²¹ Weck M, Slesaczek T, Rietzsch H, Münch D, Nanning T, Bornstein S, et al. Noninvasive management of the diabetic foot with critical limb ischemia: current options and future perspectives. *Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism* [serial on the Internet]. (2011, Dec), [cited November 16, 2015]; 2(6): 247-255. Available from: MEDLINE Complete.

²²Hospital Virgen Arrixaca. Alprostadilo Tratamiento sintomático de la arteriopatía oclusiva de miembros inferiores en estadios III y IV de Leriche-Fontaine, excluyendo candidatos a amputación. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. España. 2006



tratado con placebo (diferencias no significativas). Los autores concluyen que no hay beneficio del uso de prostaglandina E1.

- Schuler, J.J., et al, (1984). The efficacy of prostaglandin E1 (PGE1) in the treatment of lower extremity ischemic ulcers secondary to peripheral vascular occlusive disease. Ensayo clínico multicentrico, aleatorizado, doble ciego y prospectivo. La administración fue por perfusión de 72 horas a la dosis de 20 ng/Kg.min, repitiéndose cada mes (total 3 dosis) y que las variables medidas eran la reducción de las úlceras y el dolor en reposo (pre-infusión, post-infusión, un mes y dos meses). En el ensayo entraron 120 pacientes (57 para el tratamiento y 63 para el placebo) con los siguientes resultados:

	Pacientes con PGE1 (57)	Pacientes con Placebo (63)
Úlceras curadas	18%	16%
Úlceras cuyo tamaño disminuyó	23%	33%
Úlceras cuyo tamaño siguió igual o se incremento	39%	39%
Úlceras nuevas	5%	3%
Seguimiento inadecuado	15%	9%

Ninguna de las diferencias es significativa. Los autores llegan a la conclusión de que no hay ninguna ventaja en utilizar prostaglandina E1.

- Glauco, M. et al. (2005). Efficacy of the treatment with prostaglandin E1 in venous ulcers of the lower limbs. Journal of Vascular Surgery. Ensayo randomizado, simple ciego, frente a placebo en el que entraron 87 pacientes con úlceras venosas de extremidades inferiores no complicadas (en el ensayo no se especifica la etiología de las mismas). A 44 pacientes se les administró 60 mcg de prostaglandina E1 en perfusión (2h) durante 20 días (pauta posológica similar a la del prospecto de la especialidad registrada) y a 43 pacientes se les administró placebo. Los pacientes fueron valorados pre-tratamiento y a los días 20, 40, 60, 100 y 120. Los resultados del ensayo son los siguientes:

Días	0	20	40	60	80	100	120
Úlceras curadas PGE1 (%)		22,5	42,5	67,5	85	100	100
Úlceras curadas placebo (%)		2,6	13,1	36,8	50	65,8	84,2
Área úlceras PGE1 (cm ²)	13,4	11,2	8,3	6,1	3,2	-	-
Área úlceras placebo (cm ²)	11,7 (NS)	10,1 (NS)	9,7 (<0,05)	8,9 (<0,05)	7,1 (<0,05)	5,3	3,9

Los autores concluyen que la prostaglandina E1 es efectiva en la reducción del tiempo de cura de las úlceras venosas de las piernas sugiriendo que deben considerarse isquémicas.

- Fernández-Miranda E., et al. 1988. La prostaglandina E1 en el tratamiento de las isquemias crónicas sobrepasadas de los miembros inferiores antes de la amputación. Resultados a medio plazo. Revista Quirúrgica Española. El trabajo comunica los resultados en una serie de 12 pacientes arteriopatías crónicas a los que se administró



durante 72 horas una perfusión de prostaglandina E1 a 12 ng/Kg/min (la perfusión se repetía mensualmente según la evolución clínica). Los autores encontraron que los resultados fueron buenos o muy buenos en 8 pacientes y menos buenos o malos en 4. Los autores concluyen: que la PGE1 disminuye el dolor isquémico, que retrasa la amputación mejorando el nivel de la misma y que los resultados son malos en la arteriopatía diabética.

El Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) (2007)²³, realiza las siguientes recomendaciones de los prostanoides:

- Estudios previos de prostanoides en isquemia crítica de las extremidades (CLI), sugieren una mejoría en la cicatrización de las úlceras isquémicas y la reducción de las amputaciones [A].
- Sin embargo, los ensayos recientes no avalan el beneficio de los prostanoides en la promoción de la supervivencia sin amputación [A].
- No hay otros tratamientos farmacológicos que puedan recomendarse para el tratamiento de la isquemia crítica de las extremidades. [B]

VII. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- MICROMEDEX:²⁴

Reacciones adversas comunes

- **Cardiovascular:** Bradiarritmia (neonatos 7%), hipotensión ((3% a 4%), Taquicardia (neonatos 3%)
- **Dermatológico:** flushing (neonatos 10%)
- **Renal:** molestias uretrales (adultos 12% a 13%)
- **Reproductiva:** Fibrosis de pene (adultos 3% a 7.8%), dolor en el pene (adultos 32% a 37%, dolor testicular (adulto 5%)
- **Otros:** Fiebre (neonatos 14%)

Reacciones adversas graves

- **Cardiovascular:** Paro cardíaco (neonatos 1%)
- **Gastrointestinal:** Obstrucción gastrointestinal
- **Hematológicas:** Coagulación intravascular diseminada (neonatos 1%)
- **Musculoesqueléticas:** hiperostosis cortical infantil
- **Neurológicas:** convulsiones (neonatos 4%)
- **Reproductivas:** Priapismo (adultos, menos de 0.1% a 0.4%). Erección prolongada del pene (adultos 0.3% a 4%)
- **Respiratorio:** Apnea (recién nacidos 10% - 12%)

- DYNAMED²⁵:

Efectos adversos frecuentes: (intravenoso o infusión intraarterial)

- Apnea, fiebre, convulsiones, rubor, bradicardia, hipotensión.

²³ Norgren, L., Hiatt, W., Dormandy, J., Nehler, M., Harris, K. and Fowkes, F. (2007) TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33(Suppl. 1): S1-S75.

²⁴ Micromedex Drug Summary Information. ALPROSTADIL. Micromedex®. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

²⁵ ALPROSTADIL. Dynamed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

- **UPTODATE²⁶:**

Uso por vía intravenoso:

>10%

- Cardiovascular: rubefacción
- Respiratorio: apnea
- Varios: fiebre

1% a 10%

- Cardiovascular: bradicardia, paro cardíaco, edema, hipertensión, hipotensión, taquicardia.
- Sistema nervioso central: mareos, dolor de cabeza, convulsiones
- Endocrino y metabólico: hipopotasemia
- Gastrointestinal: Diarrea
- Hematológico: coagulación intravascular diseminada
- Infección: sepsis
- Local: dolor local (estructuras que no son el sitio de la inyección)
- Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda
- Respiratorio: tos, síntomas parecidos a la gripe, congestión nasal, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

<1%

Anemia, anuria, bradipnea, insuficiencia cardíaca, hemorragia cerebral, enfermedad de reflujo gastroesofágico, , hematuria, hemorragia, hiperbilirrubinemia, hiperemia, hiperirritabilidad, hiperpotasemia, hipoglucemia, hipotermia, hiperextensión del cuello, peritonitis, bloque atrioventricular de segundo grado, shock, taquicardia supraventricular, trombocitopenia, fibrilación ventricular.

- **VIGIACCESS²⁷**

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 1980 hasta el 2015 se reportaron 6736 tipos de sospechas de reacciones adversas divididos de la siguiente forma:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2085
Del aparato reproductor y trastornos mamarios	780
Trastornos vasculares	623
Trastornos del sistema nervioso	516

²⁶ Lexicomp. Alprostadil: Drug Information UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

²⁷ WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



Piel y del tejido subcutáneo	444
Trastornos cardíacos	344
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	285
Trastornos gastrointestinales	278
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	230
Investigaciones	196
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	156
Trastornos renales y urinarios	146
Trastornos psiquiátricos	105
Infecciones	89
Trastornos del sistema inmune	83
Trastornos del metabolismo y nutrición	71
Trastornos hepatobiliares	66
Trastornos oculares	63
Sangre y sistema linfático	57
Procedimientos quirúrgicos y médicos	38
Neoplasias (quistes y pólipos) incl. benignas, malignas y no especificadas	36
Congénita, familiar y trastornos genéticos	26
Trastornos del oído y del laberinto	12
Circunstancias sociales	4
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	2
Trastornos endocrinos	1

VIII. Análisis de costos

No se encontraron estudios farmacoeconómicos que evalúen alprostadil como tratamiento farmacológico en pie diabético isquémico.

IX. Resumen del estatus regulatorio

European Medicines Agency (EMA)²⁸ No se encontró registro de autorización de la concentración de 20mcg/ml

Food and Drugs Administration (FDA)²⁹ Alprostadil 20mcg inyectable se encuentra autorizado para la disfunción eréctil.

Agence Nationale de securite du medicament et des produits de sante (ANSM)³⁰: Alprostadil 20mcg inyectable se encuentra autorizado para la inducción farmacológica de la erección.

²⁸ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

²⁹ Food and Drug Administration. (FDA). En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/>

³⁰ Francia. ANSM. Agencia Nationale de securite du medicament et des produits de sante. Alprostadil 0,5 mg/ml, solution injectable. Fecha de acceso noviembre 2015. Disponible en



Health Canada³¹: Alprostadil 20mcg inyectable se encuentra autorizado para la disfunción eréctil debido a etiologías neurogénicas, vasculogénicas, psicogénicas o mixtas.

En el Perú³² **Alprostadil 20mcg/ml inyectable** está indicado para el tratamiento de la arteriopatía oclusiva periférica en estadios III y IV de Fontaine cuando no es posible un tratamiento alternativo o este no es eficaz en base a la agencia reguladora de medicamentos de Alemania.

Listado de medicamentos esenciales

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales no se encuentra considerada Alprostadil 20mcg/ml inyectable.

En la 19^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud Prostaglandina E1 está considerada como medicamento específico para el cuidado neonatal en la concentración de 500mcg/ml.³³

<input type="checkbox"/> prostaglandin E	<i>Solution for injection:</i> <i>Prostaglandin E1: 0.5 mg/ mL in alcohol.</i> <i>Prostaglandin E 2: 1 mg/ mL.</i>
--	--

X. Conclusiones:

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el *pie diabético* como: "la infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica". Los factores que pueden conducir a úlceras del pie en pacientes con diabetes incluyen la presión excesiva, la deformidad de los pies, el trauma externo, neuropatía, infección y los efectos de la isquemia crónica.
- La prevalencia de la úlcera de pie diabético en la población diabética es 4 – 10%, y es más frecuente en pacientes mayores. La mayoría de las úlceras del pie (60-80%) se cura, mientras que 10 a 15% de ellos se mantendría activo y 24.5% de ellos finalmente conducen a la amputación de miembros en un plazo de 6-18 meses después de la primera evaluación. La herida neuropática tiene más probabilidades de sanar en un período de 20 semanas, mientras que las úlceras neuroisquémicas tardan más y serán más a menudo la que conducen a una amputación de extremidades. Se ha encontrado que el 40-70% de todas las amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores se producen en pacientes con diabetes. Además, muchos estudios han informado de que las úlceras del pie preceden a aproximadamente 85% de todas las amputaciones realizadas en pacientes diabéticos.
- En el UptoDate para tratar a los pacientes con una úlcera de pie diabético e isquemia severa de las extremidades, recomiendan revascularización temprana (Grado 1B).

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61133823&typedoc=R&ref=R0228977.htm>

³¹ Canada. Health Canada. Alprostadil 500mcg/mL Injection. Fecha de acceso noviembre 2015.

³² SI-DIGEMID. Sistema integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Alprostadil (Ostapint) 20ug/ml. Fecha de acceso noviembre 2015.

³³ 19^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso noviembre 2015. Disponible en http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1



- Los sumarios (UpToDate, y Dynamed) y las guías de práctica clínica nacionales e internacionales no recomiendan el uso de alprostadil para el tratamiento del pie diabético isquémico.
- No se encontraron estudios de alprostadil que demuestren eficacia para el tratamiento específico del pie diabético isquémico. Se encontró una revisión sistemática en isquemia crítica de las extremidades, en la que se analizaron la eficacia y seguridad de los diferentes prostanoides, los autores concluyeron que a pesar de algunos resultados positivos en el alivio del dolor en reposo, la cicatrización de las úlceras y las amputaciones, no existen pruebas definitivas basadas en resultados de la efectividad a largo plazo y la seguridad de diferentes prostanoides y recomiendan, debido a la muy baja calidad metodológica de los estudios, que deben realizarse ensayos aleatorios doble ciegos adicionales de alta calidad y bien diseñados.
- Una revisión narrativa y el informe de la comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen Arrixaca concluyen que existe insuficiente evidencia de la eficacia de Alprostadil en el tratamiento de la enfermedad arterial periférica y de la arteriopatía oclusiva de miembros inferiores en estadios III y IV de Leriche-Fontaine, respectivamente.
- El grupo de trabajo TASCII (2007) mencionan que no hay otros tratamientos farmacológicos que puedan recomendarse para el tratamiento de la isquemia crítica de las extremidades, ya que los resultados no avalan el beneficio de los prostanoides en la promoción de la supervivencia sin amputación.
- En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas más comunes reportadas incluyen trastornos del lugar de la inyección y cardiovasculares.
- Alprostadil 20mcg/ml para el tratamiento del pie diabético isquémico no se encuentra registrada en la Agencia Europea de Medicamentos. En la Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento y los productos de Salud de Francia, Health Canada y la Food and Drug Administration se encuentra autorizada para la disfunción eréctil.
- En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales no se encuentra considerada Alprostadil 20mcg/ml inyectable y en la 19ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, Prostaglandina E1 está considerada como medicamento específico para el cuidado neonatal en la concentración de 500mcg/ml.
- En el Perú, a noviembre del 2015, alprostadil 20mcg/ml inyectable cuenta con 01 registro sanitario vigente y está autorizado para el tratamiento de la arteriopatía oclusiva periférica en estadios III y IV de Fontaine cuando no es posible un tratamiento alternativo o este no es eficaz. Esta autorización fue realizada en base a la autorización del alprostadil en la agencia alemana de medicamentos.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la utilización de Alprostadil 20mcg/ml inyectable, no se encuentra justificada para el tratamiento del pie diabético isquémico.