

## Heberprot-P: un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético

Jorge Berlanga, José I. Fernández, Ernesto López, Pedro A. López, Amaurys del Río, Carmen Valenzuela, Julio Baldomero, Verena Muzio, Manuel Raíces, Ricardo Silva, Boris E. Acevedo, Luis Herrera

### RESUMEN

La úlcera del pie diabético es una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus. Se ha demostrado que los diabéticos tienen una reducción de las concentraciones de los factores de crecimiento en sus tejidos, en particular del factor de crecimiento epidérmico. Esta reducción perjudica la cicatrización de las heridas, conduce a la cronicidad del trastorno y eventualmente a la amputación. La úlcera del pie diabético isquémico es la más difícil de tratar y tiene el mayor riesgo de amputación.

La inyección del factor de crecimiento epidérmico en los planos profundos y los bordes de la úlcera, estimula una respuesta farmacodinámica más eficaz del crecimiento del tejido de granulación y del cierre de la herida. El factor de crecimiento epidérmico que se inyecta en el nicho de la úlcera también puede asociarse con otras proteínas celulares externas al nicho, aumentando así la proliferación y la migración celular.

El Heberprot-P es un producto cubano novedoso, que contiene factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para la infiltración perilesional e intralesional. Las evidencias muestran que acelera la curación

de las úlceras profundas y complejas, tanto isquémicas como neuropáticas, y reduce las amputaciones relacionadas con la diabetes.

Los ensayos clínicos del Heberprot-P en pacientes con úlceras del pie diabético han demostrado que la infiltración local repetida de este producto puede mejorar la cicatrización de las heridas crónicas con seguridad y eficacia. Como resultado, el Heberprot-P se registró en Cuba en 2006 y en 2007 fue incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos y aprobado para su comercialización. Su registro en otros 21 países ha permitido el tratamiento de más de 150 000 pacientes.

El Heberprot-P es el tratamiento único para las úlceras crónicas más complicadas y rebeldes, por lo general asociadas con el riesgo de amputación. La inyección local en úlceras diabéticas complejas ha demostrado una favorable relación riesgo-beneficio al acelerar la curación, reducir la recurrencia y atenuar el riesgo de amputación. La realización de otros ensayos y la extensión mundial del Heberprot-P brindarían la oportunidad de evaluar las potencialidades del producto para enfrentar una importante necesidad médica no satisfecha.

**PALABRAS CLAVE** úlcera del pie diabético, Heberprot-P, amputación, curación, necesidad médica insatisfecha, EGFhr, Cuba

### LA ÚLCERA DEL PIE DIABÉTICO: UNA COMPLICACIÓN GRAVE

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica no transmisible de origen endocrino cuya incidencia global se ha incrementado. Su principal complicación es la ulceración en los miembros inferiores, que con frecuencia conduce a la amputación.[1]

En la DM se observa el fracaso del proceso de reparación de los tejidos blandos periféricos distales con las características de las heridas crónicas. Estas muestran prolongadas reacciones inflamatorias celulares y no celulares que dificultan la transición a la fase de granulación, inhibiendo la contracción del borde y entendiendo la reepitelización. La hiperglucemia es el detonador de numerosos procesos que conducen al fenotipo proinflamatorio, prooxidante y prodegradativo de esas lesiones.[2,3]

La evidencia ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen una reducción tisular de las concentraciones de factores de crecimiento, notablemente del factor de crecimiento epidérmico (FCE). Esta disminución afecta la cicatrización natural de las heridas y conduce a heridas crónicas que no cicatrizan y a úlceras del pie diabético (UPD), que posteriormente pueden llevar a la amputación de las extremidades. Más de la mitad de los pacientes con UPD tienen también una enfermedad vascular periférica, caracterizada por la alteración de la circulación de la sangre en las extremidades inferiores, que conlleva una falta de oxigenación del pie (conocido como pie isquémico). Las UPD isquémicas son las más difíciles de tratar y tienen un mayor riesgo de amputación.

La DM es la principal causa de amputación no traumática en los EE.UU.[4] y en el 2008 ocasionó más de 70 000 amputaciones.[5] En Brasil, la DM afecta a más del 7% de la población adulta y a muchos de estos pacientes les resulta difícil mantener un buen

control glucémico.[6] La población diabética estimada en Cuba es de aproximadamente 450 000 personas y hay 15 000 nuevos casos de UPD cada año. Entre 3 000 y 5 000 de estos pacientes están en riesgo de amputación.[7]

El tratamiento de la DM y sus complicaciones en los EEUU generó en el 2007 unos \$116 mil millones en costos directos y \$58 mil millones en costos indirectos.[8] Al menos un tercio de los costos directos estuvieron vinculados al tratamiento de la UPD.[9] Los estimados del costo directo de seguimiento por dos años en una UPD amputada varían de \$ 80 000 a \$110 000.[10]

En el tratamiento de la UPD se han aplicado agentes antimicrobianos, técnicas quirúrgicas y una amplia gama de enfoques terapéuticos basados en fármacos y dispositivos.[11-14] Estas intervenciones han mostrado un éxito clínico limitado, incluso cuando han estado incluidas en un programa de atención integral de la herida,[15] y no hay evidencias de su impacto en las tasas de amputación. Las recidivas siguen siendo un problema que obstaculiza la eficacia clínica de las terapias actuales a corto plazo.[16]

La aplicación tópica del factor de crecimiento humano se remonta a casi 30 años, momento de expectativas acerca de la existencia de una bala mágica para la curación de los tejidos. Dos factores principales redujeron el entusiasmo inicial: el descubrimiento casi simultáneo por las ciencias básicas de que los factores de crecimiento estaban involucrados en el crecimiento maligno[17] y los resultados desalentadores de un ensayo clínico riguroso, en el que se administró FCE por vía tópica en heridas agudas inducidas y controladas experimentalmente en voluntarios sanos.[18] La necesidad del acondicionamiento previo del lecho de la herida crónica y del aseguramiento de

la biodisponibilidad local del factor de crecimiento para lograr la estimulación subsiguiente del receptor y la activación de señales posteriores, emergieron como conceptos paradigmáticos.[19,20]

### JUSTIFICACIÓN DE LA INFILTRACIÓN DE HERIDAS CON FACTOR DE CRECIMIENTO

En Cuba se examinó la respuesta epitelial a la administración tópica diaria de tres concentraciones diferentes de FCE formuladas como una crema semisólida. Los resultados sugirieron una posible reducción de la biodisponibilidad de FCE por la acción de proteasas presentes en las heridas agudas controladas no infectadas.[21] Esto resultó sorprendente pues en otros estudios se había establecido que la proteólisis afecta los factores de crecimiento y a sus receptores en circunstancias de cronicidad.[22,23] En los estudios previos realizados en heridas controladas en ratones se había documentado la necesidad de una interacción prolongada entre el FCE y su receptor, para lograr una respuesta significativa del tejido de granulación.[24] Nuestra investigación inicial indicó que el <sup>125</sup>I-FCE se eliminó rápidamente del sitio de aplicación, probablemente por su degradación estimulada por las proteasas y la endocitosis mediada por el receptor. La media de los valores del tiempo de permanencia indicó que más del 60% de la cantidad administrada podía desaparecer rápidamente en las dos horas siguientes a la administración.[25] El mensaje implícito en estos estudios fue que incluso las heridas agudas, limpias y controladas, pueden no constituir un sustrato adecuado para la integridad física y química del factor de crecimiento. Los resultados clínicos desalentadores observados previamente podrían deberse a la limitación en su biodisponibilidad local.[26,27]

Este conocimiento dio lugar a la hipótesis de que la inyección profunda de FCE en los bordes y el fondo de la herida permitiría una mayor respuesta farmacodinámica en términos de crecimiento del tejido de granulación y de cierre de la herida. En estudios adicionales, las inyecciones únicas o repetidas de FCE, sistémico o local, produjeron claras respuestas citoprotectoras y proliferativas, lo que sugiere que el FCE en concentraciones suprafisiológicas posee la capacidad de activar los eventos biológicos necesarios en la reparación tisular.[28-30]

La inyección de FCE debajo y dentro de la base y las paredes de la herida (incluyendo la unión dermo-epidérmica), posiblemente también reduce su degradación después de la aplicación tópica y su contacto con el exudado de la herida. Estos experimentos identificaron tres capas de respuesta celular potencial a lo largo del eje longitudinal del tejido de granulación. Los fibroblastos que se encuentran en el estrato más superficial expresaron una cantidad superior de inhibitina y mucho menor del receptor de FCE. También hubo una sobreexpresión de moléculas glicosiladas y de elastasa en zonas más cercanas a la superficie de la herida que en los estratos celulares más profundos. Es probable que la localización topográfica a lo largo del eje del lecho de la herida determine la capacidad intrínseca de los fibroblastos para responder a la señal mitogénica. La inhibitina es un inhibidor conocido de la progresión del ciclo celular.[31] La evidencia contemporánea apoya que el FCE inyectado en el nicho ulceroso puede asociarse con proteínas extracelulares de la matriz, aumentando así la proliferación y la migración celular.[32]

El factor de crecimiento contrarresta eficazmente el envejecimiento de los fibroblastos presentes en una úlcera, incluso los de la úlcera diabética, y estimula su proliferación.[33,34] La preparación adecuada del lecho de la herida, mediante el desbridamiento apropiado y la eliminación de la infección es necesaria antes de la infiltración.

### EL HEBERPROT-P MEJORA LA CURACIÓN Y REDUCE LAS AMPUTACIONES EN PACIENTES CON UPD GRAVES

Con el antecedente de las investigaciones realizadas, los científicos del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en La Habana, Cuba, desarrollaron el Heberprot-P, una composición farmacéutica patentada cuya formulación parenteral se basa en factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCEhr). En pacientes con UPD el producto se administra por infiltración intralesional para acelerar la curación de úlceras profundas y complejas, ya sean neuropáticas o isquémicas.[35]

Basados en el argumento de que el FCEhr puede mejorar la cicatrización de las úlceras crónicas después de repetidas infiltraciones locales,[36] se realizaron ensayos clínicos con Heberprot-P en pacientes con UPD. Estos estudios demostraron su seguridad y eficacia.[37,43] Para la curación de las heridas en diabéticos, la infiltración con FCEhr no sustituye los procedimientos estándares, pero debería ser incorporada en el cuidado completo de estas, junto con las intervenciones médicas para controlar la glucemia y la creatinina.

La primera evidencia clínica de la utilidad de la infiltración del FCE se obtuvo en los años 2001 y 2002, durante un estudio de tipo compasivo efectuado en pacientes con úlcera del pie diabético y bases residuales de amputación en estadio terminal.[37] Todas las lesiones eran crónicas, complejas, refractarias al tratamiento y en estadios 3 o 4 de la escala de Wagner.[36] La eficacia demostrada en este estudio abrió el camino para el desarrollo clínico ulterior, que culminó en un ensayo clínico fase III nacional, a doble ciegas, controlado con placebo, debidamente inscrito en el organismo regulador cubano.[39]

Desde entonces, la inyección local de FCE en las heridas diabéticas complejas se ha evaluado en varios ensayos clínicos en Cuba; estos ensayos han demostrado una favorable relación entre riesgo y beneficio, al acelerar la curación, reducir las recidivas y atenuar el riesgo de amputación.[43] Los efectos adversos han sido predominantemente de leves a moderados (65.6% leve, el 28.6% moderado y severos sólo el 3.7%), los más frecuentes han sido dolor y sensación de ardor en el sitio de administración. El dolor reportado fue de intensidad leve a moderada y no se relacionó con la suspensión del tratamiento. En todos los ensayos con ambas dosis utilizadas (25 µg y 75 µg) se encontró una relación entre dosis y efecto asociada con la aparición de temblores y escalofríos. En la evaluación integrada de todos los ensayos se encontró una intensidad de leve a moderada y la aparición del síntoma no se asoció con la suspensión del tratamiento.[39]

En las heridas con mal pronóstico la infiltración de FCE aumentó y aceleró la cicatrización hacia una respuesta rápida y sostenida (Figura 1). En términos globales se ha obtenido más de un 80% de granulación con Heberprot-P, en comparación con menos del 60% reportado con la atención estándar solamente. De los pacientes tratados con Heberprot-P en dosis de 75 µg, tres veces por semana hasta la granulación completa (o durante 8 semanas), en asociación con el tratamiento estándar, curó el 77%, mientras que solo el 56% curó con inyecciones de placebo y cuidados estándares.[40] Los ensayos clínicos originales se resumen en la Tabla 1.

Como resultado, el Heberprot-P se registró en Cuba en el 2006, y en el 2007 fue incluido en el Cuadro Básico Nacional de Medicamentos y aprobada su comercialización. Heberprot-P se ha regis-

Figura 1: Úlceras diabéticas graves tratadas con Heberprot-P

**Paciente Isquémico A**

Antes de la primera inyección de Heberprot-P: 11.9 cm<sup>2</sup>



Después de siete semanas de tratamiento: 1.1 cm<sup>2</sup>

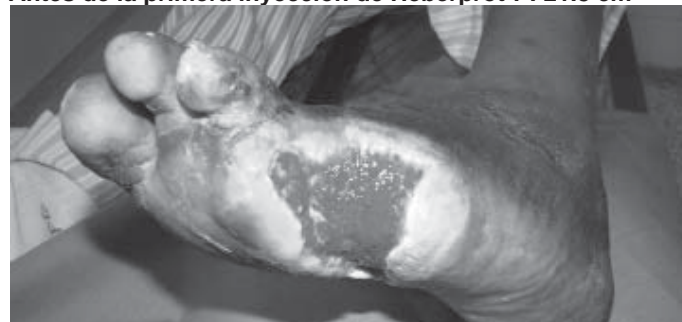


En la semana 11: Curada

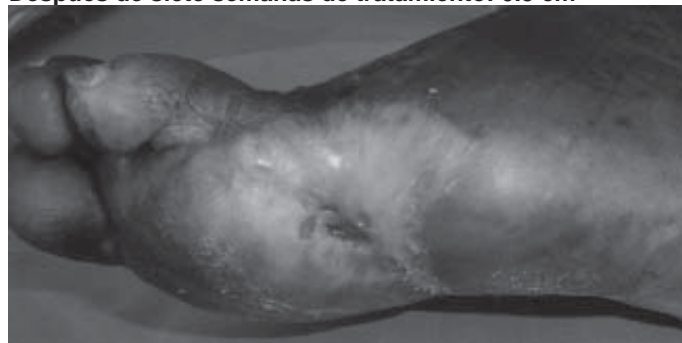


**Paciente Isquémico B**

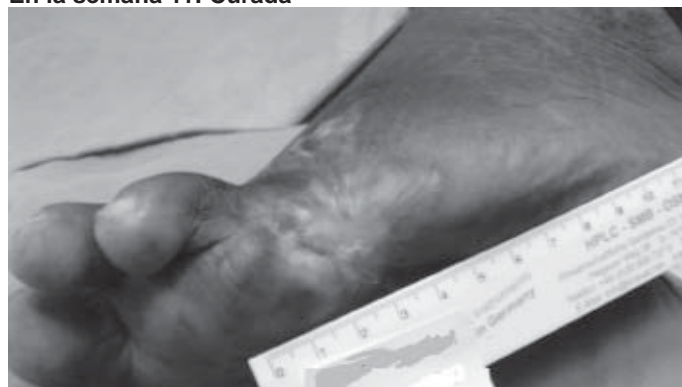
Antes de la primera inyección de Heberprot-P: 21.8 cm<sup>2</sup>



Después de siete semanas de tratamiento: 0.5 cm<sup>2</sup>



En la semana 11: Curada



Fotos: A del Río Martín

(Lámina disponible en colores en línea en [www.medicc.org/mediccreview/berlanga.html](http://www.medicc.org/mediccreview/berlanga.html))

Tabla 1. Ensayos clínicos originales con Heberprot-P

Ensayos	Detalles	Resultados	Referencia
Fase I: Exploratoria	Pacientes con mal pronóstico, 25 µg tres veces por semana, hasta la granulación o durante 8 semanas	Buen patrón de seguridad Resultados prometedores en la granulación, la curación y evitar la amputación	37
Fase II: Determinación de la dosis de tratamiento	25 µg o 75 µg tres veces por semana, hasta la granulación o durante 8 semanas	Buen patrón de seguridad en ambas dosis. Tendencia a una mayor eficacia con la dosis de 75 µg	38
Fase II: Determinación de la dosis de tratamiento	25 µg o 75 µg tres veces por semana, hasta la granulación o durante 8 semanas	Tendencia a una mayor eficacia cuando el tratamiento se prolonga hasta la curación	39
Fase III: Ensayo clínico confirmatorio	Estudio multicéntrico, a doble ciegos y controlado con placebo, 25 µg versus 75 µg versus placebo (todos 3 veces a la semana)	Confirmar eficacia (granulación y cicatrización) y seguridad en pacientes con UPD en escalas de Wagner 3-4	40
Fase IV: Farmacovigilancia	Estudio de farmacovigilancia en 1835 pacientes	Confirmación del perfil de seguridad	No publicado

UPD: Úlceras de pie diabético

## Artículo Especial

trado en 15 países (Tabla 2) lo que ha permitido el tratamiento de más de 100 000 pacientes. Actualmente hay solicitudes de registro y autorización de venta en proceso de evaluación en Brasil, Rusia, China, Sudáfrica y los Estados Árabes del Golfo Pérsico. En España concluyó recientemente un ensayo clínico fase II aprobado por la Agencia Española de Medicamentos bajo las normas de Buenas Prácticas Clínicas Europeas (pendiente de publicación), con el objetivo de pasar a un ensayo clínico fase III, que es fundamental para la comercialización en Europa.

### TRATAMIENTO INTEGRAL EFECTIVO PARA UPD: UNA NECESIDAD MÉDICA INSATISFECHA

Las terapias adyuvantes y las tecnologías avanzadas se pueden utilizar como terapia de segunda línea, además del tratamiento estándar, cuando sea necesario. Estas incluyen algunos medi-


camentos tópicos, pero en su mayoría son equipos o dispositivos médicos tales como los dispositivos de presión negativa, los equivalentes de piel viva, los vendajes especializados, y el tratamiento con oxígeno hiperbárico. Estas terapias proporcionan una mejoría moderada con relación a los tratamientos estándares, en general con sólo 15% a 20% de curación en menos de 20 semanas, y pueden ser costosas y más prolongadas.[44] En los pacientes isquémicos, la revascularización quirúrgica no resulta adecuada para todos los casos y algunos autores consideran que se ha sobreestimado su eficacia.[45] De todos modos, las exigencias regulatorias para los procedimientos quirúrgicos no requieren tan alto grado de detalle clínico como se demanda para los productos biológicos. Se mantiene la necesidad de una terapia integral adecuada para mejorar la cicatrización de las heridas graves, para las que Heberprot-P ha demostrado un efecto beneficioso seguro.

Tabla 2: Registro de Heberprot-P por año y país

País	Año del registro
Cuba	2006
Argelia	2008
Argentina	2009
Uruguay	2009
República Dominicana	2009
Venezuela	2010
Ecuador	2010
México	2010
Paraguay	2010
Libia	2010
Colombia	2011
Guatemala	2011
Georgia	2011
Ucrania	2011
Vietnam	2012
Filipinas	2012

En los EEUU el 8.3% de la población —25.8 millones de habitantes— padece DM,[46] con un 25% de riesgo de desarrollar una UPD en su vida.[47] La Federación Internacional de Diabetes pronostica que el número de personas con DM en los EEUU en 2030 será de 36 millones, que representará una prevalencia del 12% en la población estimada para esa fecha.[48]

En 2010, el número de pacientes con UPD en los EEUU estuvo entre 3.9 y 4.6 millones. Entre estos, 2.5 millones de pacientes presentaron una isquemia concomitante y por tanto, tuvieron mayor riesgo de complicaciones.[49] El Heberprot-P cubriría las necesidades terapéuticas de esta población, así como de las personas en riesgo, especialmente en los pacientes con lesiones isquémicas que son los más difíciles de curar.

Las pruebas adicionales del Heberprot-P, terapia única y la primera de su clase, para el tratamiento de las heridas crónicas más complicadas y rebeldes con un alto riesgo de amputación, serían una oportunidad para evaluar el potencial del producto y para hacer frente a esta enorme necesidad médica no satisfecha en diferentes poblaciones de todo el mundo. 

## REFERENCIAS

- Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TM. Predictors, consequences and cost of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2006 Nov;49(11):2634–41.
- Berlanga J, Schultz G, Lopez P. Biology of the diabetic wound. In: Overhassen PE, editor. *Foot ulcers: causes, diagnosis and treatments*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2009.
- Schultz G, Berlanga J, Cowan L, Stechmiller J. Linking the advanced glycation endproducts/receptor for advanced glycation endproducts pathway in diabetics with inflammation and topical antiinflammatory treatments of chronic wound. In: Chandan S, editor. *Advances in Wound Care*. Columbus (US): Ohio State University Medical Center; 2009. Chapter 44. Vol 1.
- CDC Online Press Release [Internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention (US); [reviewed 2012 Nov 12; cited 2012 Sep 18]. Disponible en: [www.cdc.gov/diabetes/](http://www.cdc.gov/diabetes/)
- Li Y, Burrows NR, Gregg EW, Albright A, Geiss LS. Declining rates of hospitalization for nontraumatic lower-extremity amputation in the diabetic population aged 40 years or older: U.S., 1988–2008. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):273–7.
- International Working Group on the Diabetic Foot [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2000–2005. *Foot Note Brazil*; [cited 2012 Nov 5]; [about 1 screen]. Disponible en: [http://www.iwgdf.org/index.php?Itemid=37&id=10&option=com\\_content&task=view](http://www.iwgdf.org/index.php?Itemid=37&id=10&option=com_content&task=view)
- Anuario Estadístico de Salud 2010. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2011 Apr.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):596–615.
- Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010 Sep–Oct;100(5):335–41.
- Carls GS, Gibson TB, Driver VR, Wrobel JS, Garoufalos MG, Defrancis RR, et al. The economic value of specialized lower-extremity medical care by podiatric physicians in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2011 Mar–Apr;101(2):93–115.
- Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care*. 1998 May;21(5):822–7.
- Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J*. 2004 Jun;1(2):123–32.
- Dalla PL, Faglia E. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies for clinical approach. *Curr Diabetes Rev*. 2006 Nov;2(4):431–47.
- Ha Van G. [Management of a diabetic foot ulcer]. *Rev Med Interne*. 2008 Sep;29 Suppl 2:S238–S42.
- Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair Regen*. 1999 Sep–Oct;7(5):335–46.
- Gregor S, Maegele M, Sauerland S, Krahn JF, Peinemann F, Lange S. Negative pressure wound therapy: a vacuum of evidence? *Arch Surg*. 2008 Feb;143(2):189–96.
- Berlanga-Acosta J, Gavilondo J, García del Barco D, Martín J, Guillén G. Epidermal Growth Factor (EGF) and Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) as tissue healing agents: Clarifying concerns about their possible role in malignant transformation and tumor progression. *J Carcinogene Mutagene*. 2011 Feb 25;2(1):100–15.

18. Cohen IK, Crossland MC, Garrett A, Diegelmann RF. Topical application of epidermal growth factor onto partial-thickness wounds in human volunteers does not enhance reepithelialization. *Plast Reconstr Surg.* 1995 Aug;96(2):251-4.
19. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen.* 2003 Mar;11 Suppl 1:S1-28.
20. Sibbald RG, Orsted H, Schultz GS, Coutts P, Keast D; International Wound Bed Preparation Advisory Board. Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ostomy Wound Manage.* 2003 Nov;49(11):23-51.
21. Berlanga J, Lodos J, Reyes O, Caballero E, Lopez Saura P. Epidermal growth factor stimulated re-epithelialization in pigs. The possible role of acute wound proteases. *Biotechnol Aplicada.* 1998;15(2):83-7.
22. Saarialho-Kere UK. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers. *Arch Dermatol Res.* 1998 Jul;290 Suppl:S47-54.
23. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 1996 Oct;4(4):411-20.
24. Buckley A, Davidson JM, Kamerath CD, Wolt TB, Woodward SC. Sustained release of epidermal growth factor accelerates wound repair. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985 Nov;82(21):7340-4.
25. Prats PA, Duconge J, Valenzuela C, Berlanga J, Edrosa CR, Fernández-Sánchez E. Disposition and receptor-site binding of (125)I-EGF after topical administration to skin wounds. *Biopharm Drug Dispos.* 2002 Mar;23(2):67-76.
26. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992 Jul;18(7):604-6.
27. Falanga V. Growth factors and chronic wounds: the need to understand the microenvironment. *J Dermatol.* 1992 Nov;19(11):667-72.
28. Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, López-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice - a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J.* 2009 Oct;6(5):331-46.
29. Berlanga J, Caballero E, Prats P, López Saura P, Playford RJ. [The role of the epidermal growth factor in cell and tissue protection]. *Med Clin (Barc).* 1999 Sep 4;113(6):222-9.
30. Berlanga-Acosta J, Playford RJ, Mandir N, Goodlad RA. Gastrointestinal cell proliferation and crypt fission are separate but complementary means of increasing tissue mass following infusion of epidermal growth factor in rats. *Gut.* 2001 Jun;48(6):803-7.
31. Mishra S, Murphy LC, Nyomba BL, Murphy LJ. Prohibitin: a potential target for new therapeutics. *Trends Mol Med.* 2005 Apr;11(4):192-7.
32. Hollier B, Harkin DG, Leavesley D, Upton Z. Responses of keratinocytes to substrate-bound vitronectin: growth factor complexes. *Exp Cell Res.* 2005 Apr 15;305(1):221-32.
33. Stanley AC, Park HY, Phillips TJ, Russakovsky V, Menzoian JO. Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors. *J Vasc Surg.* 1997 Dec;26(6):994-9.
34. Loots MA, Lamme EN, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res.* 1999 Feb-Mar;291(2-3):93-9.
35. Berlanga J, Fernández JI, Valdés C, Franco N, Rojas I, Santana H, et al, inventors; Centro de Ingeniería Genética Biotecnología, assignee. Use of a pharmaceutical composition containing epidermal growth factor (EGF) for diabetic foot amputation prevention. World patent WO PCT/CJ2002/000011. 2008 Dec 18.
36. Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J.* 2011 Dec;8(6):612-20.
37. Acosta JB, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, del Río A, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J.* 2006 Sep;3(3):232-9.
38. Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, Franco-Pérez N, Savigne-Gutiérrez W, Artaza-Sanz H, et al. Intralesional injections of Citoprot P® (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J.* 2007 Dec;4(4):333-43.
39. Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, López Mola E, Galán-Naranjo K, Ramírez-Navas M, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in advanced diabetic foot ulcer: Treatment up to complete wound closure. *Int Wound J.* 2009 Feb;6(1):67-72.
40. Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, González-Díaz O, Savigne W, Sancho-Soutelo N, Rivero-Fernández F, et al. Intra-lesional injections of recombinant human Epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double blind study. *Int Wound J.* 2009 Dec;6(6):432-43.
41. Hernández Rivero MJ, Llanes Barrios JA, Acosta Lopera DS. [Heberprot-P, an effective therapy for prevention of diabetic foot amputation]. *Rev Cubana Angiol Cirugía Vascular.* 2009;10(1):3-11.
42. Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, García-Iglesias E, González-Díaz O, del Río-Martín A, Yera-Alos IB, et al. 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.* 2012 Sep 10. [Epub ahead of print]
43. López-Saura PA, Berlanga-Acosta J, Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva C, González-Díaz O, Savigne W, et al. Intralesional Human Recombinant Epidermal Growth Factor for the Treatment of Advanced Diabetic Foot Ulcer: From Proof of Concept to Confirmation of the Efficacy and Safety of the Procedure. In: Dinh T, editor. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations.* Rijeka (HR): InTech; 2011 Dec 9. 278 p. CDC [Internet]. Atlanta (US): Center for Disease Control and Prevention (US); 2012. 2011 National Diabetes Fact Sheet; [updated 2012 Jan; cited 2012 Sep]; [2.7 MB]. Disponible en: [www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2011.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf)
44. Blume P, Driver VR, Tallis AJ, Kirsner RS, Kroeker R, Payne WG, et al. Formulated collagen gel accelerates healing rate immediately after application in patients with diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2011 May-Jun;19(3):302-8.
45. Taylor SM, Johnson BL, Samies NL, Rawlinson RD, Williamson LE, Davis SA, et al. Contemporary management of diabetic neuropathic foot ulceration: a study of 917 consecutively treated limbs. *J Am Coll Surg.* 2011 Apr;212(4):532-45.
46. CDC [Internet]. Atlanta (US): Center for Disease Control and Prevention (US); 2012. 2011 National Diabetes Fact Sheet; [updated 2012 Jan; cited 2012 Sep]; [2.7 MB]. Disponible en: [www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2011.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf)
47. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005 Jan 12;293(2):217-28.
48. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 4th ed.* Brussels (BE): International Diabetes Federation; 2007.
49. Yost ML. *Diabetic Foot Ulcers, peripheral artery disease and critical limb ischemia.* 2010. Atlanta, Georgia: The SAGE Group; 2010.

## LOS AUTORES:

**Jorge Berlanga Acosta**, veterinario con una maestría en patología y un doctorado en farmacología, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba.

**José I. Fernández Montequín**, médico angiólogo y cirujano vascular, Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular, La Habana, Cuba.

**Ernesto López Mola**, farmacólogo nutricionista con una maestría en biotecnología, CIGB, La Habana, Cuba.

**Pedro A. López Saura**, médico bioquímico clínico con un doctorado en biología, CIGB, La Habana, Cuba.

**Amaurys del Río Martín**, médico inmunólogo, CIGB, La Habana, Cuba

**Carmen Valenzuela Silva**, matemática, CIGB, La Habana, Cuba.

**Julio Baldomero Hernández**, médico de familia, CIGB, La Habana, Cuba.

**Verena Muzio González**, médica inmunóloga con un doctorado en biología, CIGB, La Habana, Cuba.

**Manuel Raíces Pérez**, biólogo. División de Negocios y Proyectos de Desarrollo, CIGB, La Habana, Cuba.

**Ricardo Silva Rodríguez**, biólogo, doctor en ciencias biológicas, CIGB, La Habana, Cuba.

**Boris E. Acevedo Castro** (autor para correspondencia: [boris.acevedo@cigb.edu.cu](mailto:boris.acevedo@cigb.edu.cu)), médico y doctor en ciencias médicas, CIGB, La Habana, Cuba.

**Luis Herrera Martínez**, médico genetista y doctor en ciencias biológicas. Director General, CIGB, La Habana, Cuba.

*Recibido: 14 de septiembre, 2012*

*Aprobado: 15 de enero, 2013*

*Declaración de conflicto de intereses: Todos los autores excepto Fernández trabajan en el CIGB, centro que desarrolló el Heberprot-P*

Citación sugerida: Berlanga J., Fernández JI, López E, López PA, del Río A, Valenzuela C et al. Heberprot-P: un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético. *MEDICC Rev.* 2013 Jan;15(1). Disponible en: <http://medicc.org/mediccreview/pdf.php?lang=&id=287.esp>