

## Resultados y reacciones adversas en pacientes tratados con Heberprot-P® en la comunidad

### Results and adverse reactions observed in patients treated with Heberprot-P in the community setting

Carlos Manuel Hernández Cañete,<sup>I</sup> Rogelio Jácome Ruiz,<sup>II</sup> Lourdes Iturralde Mc Farlen,<sup>III</sup> María Elena Sánchez Montiel<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Hospital Provincial "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>II</sup> Policlínico de Gaspar, Baraguá. Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>III</sup> Policlínico Sur. Ciego de Ávila, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** La diabetes mellitus es considerada una epidemia en estos momentos a nivel mundial. Al aumentar la prevalencia de esta enfermedad aumenta la de pie diabético con sus respectivas lesiones.

**Objetivos:** Determinar los resultados y reacciones adversas en pacientes tratados Heberprot-P® en la comunidad.

**Método:** Estudio prospectivo en 17 pacientes con distintas lesiones de pie diabético atendidos en un área de salud entre enero de 2012 y abril de 2013. A todos se les aplicó, de forma ambulatoria, Heberprot-P® (factor de crecimiento epidérmico recombinante humano) hasta la granulación total de las lesiones.

**Resultados:** El 52,94 % de los pacientes tenían pie diabético grado 4 según la clasificación de Wagner. El 100 % de los enfermos mostraron resultados satisfactorios. Las reacciones adversas se presentaron en seis ocasiones y en tres pacientes.

**Conclusiones:** Se alcanzaron buenos resultados con el uso del Heberprot-P® considerados por las pocas reacciones adversas y la ausencia de amputación sobre todo en los pacientes diabéticos con úlceras del pie grado 4 de Wagner. El Heberprot-P® constituye un medicamento a tener en cuenta en la curación de las úlceras del pie diabético con la ventaja de que puede utilizarse de forma ambulatoria.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus; macroangiopatía diabética; úlcera de pie diabético; Heberprot-P®.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes mellitus is currently considered as an epidemic worldwide. With the rise of the prevalence of this disease, that of the diabetic foot with its different lesions increases too.

**Objectives:** To determine the results and the adverse reactions in patients treated with Heberprot-P® in the community setting.

**Method:** Prospective study of 17 patients with various diabetic foot lesions, who were seen in a health area from January 2012 to April 2013. They all received an outpatient treatment with Heberprot-P® (human recombinant epidermal growth factor) until complete granulation of lesions.

**Results:** In the group, 52.94 % of patients had grade 4 diabetic feet according to Wagner's classification scale. All the treated patients showed satisfactory results and adverse reactions occurred six times in three patients.

**Conclusions:** Good results are achieved with the use of Heberprot-P® due to few adverse reactions and absence of amputation, mainly in diabetics with grade 4-foot ulcers in Wagner's classification scale. This is a drug to be taken into consideration for curing diabetic foot ulcers since it can also be used in outpatient treatment.

**Keywords:** Diabetes mellitus; diabetic macroangiopathy; diabetic foot ulcer; Heberprot-P®.

---

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye una epidemia en estos momentos, se plantea que ya hay en el mundo 387 millones de diabéticos, cifra que ascenderá a 592 millones en el año 2035<sup>(1)</sup> y se espera el 97 % de DM tipo 2 y el 3 % de tipo 1; aunque también se plantea un menor porcentaje para el tipo 2 (90 %) y mayor para el tipo 1 (10 %).<sup>1</sup>

Es conocido que 25 % de los diabéticos que ingresan en un hospital lo hacen por pie diabético. La incidencia de úlceras en el diabético está entre 1-4,1 %.

Aproximadamente el 15 % de los diabéticos en algún momento de su vida presentan una úlcera en sus pies, considerada esta como un factor desencadenante de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores que se registran entre el 40 y el 70 % de estos enfermos. Las personas diabéticas se enfrentan a un riesgo de amputación 25 veces superior al de las no diabéticas y la prevalencia de la mortalidad, después de amputarlos, es de 39 a 80 %.<sup>2-4</sup> Cabe señalar que la posibilidad de una amputación contralateral en los cinco años siguientes es de 85 %.<sup>5</sup>

Los gastos estimados de una persona con DM de tipo 1 oscilan entre 1 262 y 3 311 euros/ persona/ año, mientras que para una con DM de tipo 2 se hablaría de cifras que oscilan entre 381 y 2 560 euros/ por persona /año. El costo anual de un paciente diabético con alteraciones en sus pies es alrededor de 20-60 000 dólares.<sup>6</sup>

En Cuba, la tasa de personas dispensarizadas por DM ha incrementado; en el año 2006 fue de 33, 3 por cada 1 000 habitantes y de 56,7 por cada 1 000 habitantes en el 2015.<sup>7</sup>

---

La posibilidad de poder realizar la atención del paciente con pie diabético en la comunidad, permitió la valoración de estos enfermos y la aplicación en la misma de Heberprot-P®.

El Heberprot-P® (Herber-Biotec, Cuba) es un factor de crecimiento epidérmico obtenido por ingeniería genética, al insertar el gen humano del factor de crecimiento en la especie *Saccharomyces Cerevisiae*; está formado por una cadena de 53 polipéptidos y un peso molecular alrededor de 56 KD. Su uso parenteral es intralesional.<sup>8</sup>

Por todo lo anterior fue objetivo de este trabajo determinar los resultados y reacciones adversas en pacientes tratados Heberprot-P® en la comunidad.

## MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo-prospectivo en los pacientes diabéticos con úlceras en los miembros inferiores atendidos en el Policlínico Sur del municipio de Ciego de Ávila, en el período comprendido entre enero de 2012 hasta abril de 2013. Se Incluyeron diabéticos mayores de 18 años de edad, que no presentaran anemia, insuficiencia renal aguda o alguna enfermedad tumoral maligna. Todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado.

Se excluyeron de la investigación aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus componentes, con diagnóstico actual de enfermedades oncológicas, con antecedentes o sospecha de existencia de cualquier tipo de neoplasia; cardiopatía descompensada, coma diabético o cetoacidosis diabética y aquellos que por determinadas razones decidieron abandonar el tratamiento de forma voluntaria.

Al final se trabajó con 17 pacientes a los cuales se les aplicó Heberprot-P®, diluido en solución salina al 0,9 %, tres veces a la semana hasta su granulación total o evolución no satisfactoria. La forma de aplicación fue intralesional.

Se analizaron las siguientes variables: tipo de úlceras de acuerdo a la clasificación de Wagner, reacciones adversas al medicamento, y resultados de su aplicación.

Los resultados se clasificaron en satisfactorios y no satisfactorios, considerando:

- Satisfactorios: cuando los enfermos evolucionaron hacia la curación y no hubo necesidad de realizarle amputación menor ni mayor.
- No satisfactorios: cuando hubo que realizar una amputación mayor o menor.

Se confeccionó una base datos para su procesamiento estadístico. Las variables cualitativas fueron resumidas como frecuencias absolutas y relativas.

## RESULTADOS

Todos los diabéticos tratados (17; 100 %) mostraron resultados satisfactorios después del tratamiento intralesional con Heberprot-P® (Fig. 1) (Fig. 2).



**Fig. 1.** Paciente diabético con una gangrena del talón. Imagen antes de la aplicación de Heberprot-P® (foto del autor).



**Fig. 2.** Talón cicatrizado totalmente después de la aplicación de Heberprot-P® (foto del autor).

Se constató que 52 % de los pacientes tenían un grado 4 de la clasificación de Wagner, lo que indica la presencia de una necrosis parcial ([tabla 1](#)).

Las reacciones adversas solo se presentaron en seis ocasiones estas fueron tiritar y vómitos, ([tabla 2](#)) todas en solo dos enfermos.

**Tabla 1.** Resultados del tratamiento según clasificación de Wagner

Tipo de úlcera según la clasificación de Wagner	Respuesta satisfactoria	
	n	%
Grado 2	3	17,65
Grado 3	5	29,41
Grado 4	9	52,94
Total	17	100,00

**Tabla 2.** Reacciones adversas al tratamiento

Tipo de reacción	Frecuencia de aparición
Tiritar	5
Vómitos	1
Total	6

## DISCUSIÓN

Los tratamientos utilizados en las curas del pie diabético son múltiples y variados, tanto los procedimientos médicos como los quirúrgicos; sin embargo, hasta el momento no se puede hablar de que esto sea un problema resuelto en medicina.

La gran dificultad radica en las úlceras grado 4 de Wagner y la posibilidad de contar con el Heberprot-P® (producto cubano) para resolverla, oportunidad que no se debe despreciar si se tiene en cuenta que el 80 % de los enfermos con úlceras diabéticas terminan amputados.<sup>8</sup>

Se debe recordar que el zapato se creó para proteger el pie, pero actualmente es considerado su agresor.<sup>9</sup> En múltiples ocasiones es el calzado el agente externo, que completa, junto con otros factores de riesgo, la aparición de la úlcera en los pies del paciente diabético.<sup>10</sup>

Los resultados obtenidos en este trabajo, a partir del tratamiento con Heberprot-P®, en este trabajo, no se corresponden con los del uso de otros factores de crecimiento, tal es el caso del Becaplermin (factor de crecimiento plaquetario) con el que se registra solo 57,7 % de efectividad, y 56 % de resultados satisfactorios,<sup>11</sup> los dos inferiores a los obtenidos con el Heberprot-P®.<sup>12</sup>

Para el tratamiento de las úlceras del pie diabético se utilizaron también productos obtenidos de otras fuentes como por ejemplo el Promagran, el Apligraf y el Alograft.<sup>13-16</sup>

El Promagran es un apósito compuesto por 55 % colágeno y 45 % de celulosa regenerada y oxidada, cuya función es inactivar las proteinasas, y proteger a los factores de crecimiento de la degradación al actuar como una matriz moduladora de proteasas. Su uso específico es provocar la reducción de la actividad de los neutrófilos y activar los factores de crecimiento y las citoquinas.<sup>13</sup>

El Apligraf es un sustituto de piel bicapa obtenido por biotecnología que simula la piel; contiene una capa exterior de queratinocitos humanos alogénicos, sobre una capa interna termal de fibroblastos humanos sobre colágeno tipo I dispersado en la matriz, pero que no contiene vasos, folículos, y glándulas sudoríparas. Actúa igual que la piel humana y produce todas las citoquinas y factores de crecimiento de la cicatrización. El componente celular (fibroblastos y queratinocitos) se obtiene de una pequeña biopsia de piel en los autoinjertos y del prepucio de los recién nacidos en los aloinjertos (descartando todas las enfermedades posibles, sida, hepatitis, etc.) La matriz extracelular se obtiene a partir de colágeno bovino, geles de fibrina o suero humano.<sup>14</sup> Este sustituto de piel es utilizado en las úlceras diabéticas con solo el 41,3 % de efectividad, resultado muy por debajo de lo logrado con el Heberprot-P®.<sup>15</sup>

El Alograft es obtenido de la piel de los cadáveres al que se le hace un tratamiento químico para evitar el rechazo; es utilizado para hacer injerto en el pie del diabético con úlceras, en el tejido óseo, en el tratamiento quirúrgico del cartilago nasa.<sup>16</sup>

Los resultados de este estudio sugieren que con el uso del Heberprot-P® se logra curar las úlceras del pie diabético en los grados del 2 al 4 de la clasificación de Wagner e incluso en las úlceras isquémicas de la clasificación etiológica, y también las del pie diabético neuroinfeccioso, isquémico y neuroisquémico,<sup>17,18</sup> lo cual resalta la efectividad del producto; más aún si se le suma la infrecuencia de reacciones adversas, donde la más frecuente fue el tiriteo, lo que está en correspondencia con lo publicado por *Montequín* y otros.<sup>19</sup>

Sin embargo, la presencia de tiriteo no concuerda con los efectos adversos notificados en los ensayos clínicos fase i-ii, donde el de mayor frecuencia fue el dolor,<sup>18</sup> quizás esto ocurrió debido a que en estos ensayos clínicos el producto fue diluido con agua de inyección, mientras que en esta investigación se utilizó la solución salina al 0,9 %, lo que en la práctica pudiera influir en la disminución del dolor.

Por todo lo expuesto, podemos concluir que se alcanzaron buenos resultados con el uso del Heberprot-P® considerados por las pocas reacciones adversas y la ausencia de amputación, sobre todo en los pacientes diabéticos con úlceras del pie grado 4 de Wagner. El Heberprot-P® constituye un medicamento a tener en cuenta en la curación de las úlceras del pie diabético con la ventaja de que puede utilizarse de forma ambulatoria.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses económicos, laborales, étnicos ni personales, relacionados con este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro G. Guía clínica basada en evidencia pie diabético. *Med Int Méx.* 2009;25(6): 481-526.

2. Lozano F, Clará A, Alcalá D, Blanes JI, Doiz R, González del Castillo J, et al. Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:233-62.
3. Rincon Y, Gil V, Pacheco J, Benítez I, Sánchez M. Evaluación y tratamiento del pie diabético. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2012; 10(3): 176-87.
4. Gómez Hoyos E, Esther Levy E, Díaz Pérez A, Cuesta Hernández M, Montañez Zorrilla C, Alfonso L. Pie diabético. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2012; 13(4): 119-29.
5. Acosta-Reyes MR, López A, Álvarez O, González AM, Acosta Altamirano G. Evaluación económica del uso de factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (FCERh) en población mexicana con pie diabético en el Sector Salud. *Rev Hosp Jua Mex.* 2014;81(3): 147-53.
6. del Castillo Tirado R A, Fernández López JA, del Castillo Tirado FJ. Guía de práctica clínica en el pie diabético. *Archivos de Med.* 2014;10(2): 1-7.
7. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP; 2015. Acceso: 3 Mar 2016. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2012/04/anuario-2015-e.pdf>
8. Mass Basulto G, Cabrera Rodríguez T, Torres Torres F, Vidal Cabrera G, Moya Ávila A, Alonso Abad J. Efectividad del Heberprot P en la úlcera de pie diabético en un área de salud. *Rev Finlay.* 2014; 4(2). Acceso: 18 Jul 2016. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/255>
9. Rodríguez Gurri D. Caracterización de los pacientes con pie diabético tratados con Heberprot-P en el Hospital Militar de Holguín. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2014;15(1):39-46. Acceso: 18 Jul 2016. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v15n1/ang06114.pdf>
10. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016; 63: 3S-21S.
11. Machado Cuetara RL, Bazan Machado MA, Izaguirre Bordelos M. Principales factores de riesgo asociados a las caídas en ancianos del área de salud Guanabo. *MEDISAN.* 2014;18(2):158-64. Acceso: 18 Jul 2016. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol18\\_2\\_14/san03214.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol18_2_14/san03214.htm)
12. Álvarez López A. Respuesta al tratamiento con Heberprot-P® según la severidad de la enfermedad arterial periférica. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2016;17(2):130-7. Acceso: 18 Jul 2016. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol17\\_2\\_16/ang03216.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol17_2_16/ang03216.htm)
13. Escobar Amarales Y, Torres Romo UR, Escalante Padrón O, Fernández Franch N, Ibarra Viena V, Miranda Rodríguez E. El Heberprot-P en el tratamiento de úlceras del pie diabético. *AMC.* 2014; 18(39): 297-308.
14. Metzmacher I, Ruth P, Abel M. In vitro binding of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, and bacterial collagenase on collagenous wound dressings. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(4): 549-55.

15. Falabella AF, Valencia IC, Eaglstein WH, Schachner LA. Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. Arch Dermatol. 2000;136(10):1225-30.
16. DiDomenico L, Landsman AR, Emch KJ, Landsman A. A prospective comparison of diabetic foot ulcers treated with either a cry preserved skin allograft or a bioengineered skin substitute. Wounds. 2011;23(7):184-9.
17. Grosu-Bularda A, Manea C, Lazarescu L, Lascar I. The role of cartilage and bone Allografts in nasal reconstruction. Rom J Rhino. 2016;6(22):75-82.
18. González de la Torre H, Mosquera Fernández A, Quintana Lorenzo ML, Perdomo Pérez E, del Pino Quintana Montes de Oca M. Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. Gerokomos. 2012;23(2):75-87.
19. Montequín JI, Infante CE, Valenzuela SC, Franco PN, Savigne GW, Artaza SH, 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;4(4):333-43.

Recibido: 7 de julio de 2016.

Aceptado: 28 de julio de 2016.

*Carlos Manuel Hernández Cañete*. Hospital Provincial "Dr. Antonio Luaces Iraola".  
Ciego de Ávila, Cuba.  
Correo electrónico: [hernandezcanete@gmail.com](mailto:hernandezcanete@gmail.com)