

EL HEBERPROT-P

Jessica Ruiz Toledo¹.

1. Diplomada en podología UB. Máster en Cirugía podológica UB.

CORRESPONDENCIA

Jessica Ruiz Toledo
Avda. Josep tarradellas i Joan nº209 entlo. 4
08901 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
E-mail: jruiztol@yahoo.es

RESUMEN

Heperprot-P es un medicamento de origen cubano de carácter gratuito empleado para tratar la úlcera del pie diabético, que actualmente se encuentra en fase III de estudio desde 2013 en la Unión Europea.

Este producto posee patentes otorgadas en 40 países y 19 registros sanitarios. Actualmente el estudio tiene una muestra de 700 pacientes, con reclutamiento de consentimiento informado y podría tener una duración de 2 años. Si dicho medicamento pasará los controles farmacéuticos estaría comercializándose en el año 2015 en todos los países de la Unión Europea debido a un tratado firmado de forma conjunta bajo la supervisión de la EMA.

Este medicamento se basa en el factor de crecimiento humano recombinante, con infiltración en el interior de la lesión. Fue desarrollado por el CIGB y se emplea como acelerador de la cicatrización de las úlceras, disminuyendo por tanto la prevalencia de amputaciones y mejorando la calidad de vida.

El tratamiento es efectivo en 3-8 semanas según bibliografía consultada y la formación de tejido de granulación aparece en el 91% de las úlceras diabéticas, mayoritariamente completa¹.

Este medicamento recibió en el año 2011 la Medalla de Oro de la OMPI y es por ello que este artículo pretende informar sobre el fármaco, hacer una revisión de la bibliografía publicada al respecto pudiendo conocer las ventajas y desventajas del uso sobre las úlceras diabéticas. La intención de este trabajo es la divulgación y la formación continuada. Es una revisión de la literatura que permite reunir la información hasta el momento vigente sobre un tema facilitando la lectura al profesional.

PALABRAS CLAVE

Úlcera diabética, factor de crecimiento epidérmico, Heberprot-P.

ABSTRACT

Heperprot-P is a drug free Cuban character used to treat diabetic foot ulcers, which is currently in phase III study from 2013 in the European Union.

This product has patents issued in 40 countries and 17 health records. Currently the study has a sample of 700 patients, with informed consent and recruitment could last 2 years. If the medicine to pass the checks would be marketed pharmaceuticals in 2015 in all countries of the European Union due to a treaty signed jointly monitoring the low EMA.

This medicine is based on recombinant human growth factor infiltrating inside the lesion. It was developed by IGBC and is used as an accelerator of ulcer healing, thus decreasing the prevalence of amputations and improving quality of life.

The treatment is effective in three- eight weeks, which are necessary for the formation of granulation tissue in 91% of diabetic ulcers.

This medication received in 2011 the Gold Medal of WIPO. This item allows reporting on the drug, a review of the published literature about being able to know the advantages and disadvantages for use on diabetic ulcers. The intention of this work is outreach and continuing education.

KEY WORDS

Diabetic foot ulcer, epidermal growth factor, Heberprot-P.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad frecuente en el mundo con una prevalencia de 9-22% a nivel mundial en pacientes comprendidos entre 55-64 años de edad. Esta patología presenta índices de elevada morbi-mortalidad, se estima que el 15% de los pacientes con diabetes presentarán una úlcera en el transcurso de su vida. De los cuales el 10-30% progresarán con la amputación, siendo la infección la causa relevante.

Las úlceras se pueden catalogar en neuropáticas, isquémicas o ambas combinadas. La presencia de enfermedad vascular periférica aumenta el riesgo de amputación, disminuyendo la cicatrización, aumentando la recurrencia y la mortalidad.

El objetivo de este trabajo es conocer los resultados de los estudios de ensayos clínicos demostrados y registrados en los diversos artículos científicos.

MÉTODOS

La revisión de conjunto se ha centrado en la inclusión de artículos científicos vigentes publicados en revistas científicas sobre el Heberprot-P, principalmente en Cuba y Argentina. Se han excluido publicaciones en revistas no científicas de divulgación colectiva en páginas web.

ANÁLISIS

Los ensayos clínicos con Heberprot-P han transcurrido por la fase I (exploración), fase II (determinación de la dosis de tratamiento: 25-75 Ug tres veces a la semana, hasta 8 semanas), fase III (confirmación, con doble ciego placebo controlado multicéntrico con 25 ug versus 75 ug placebo tres veces/semana) y la fase IV (farmacovigilancia con un estudio de 1835 pacientes).

En el año 2009-2011 se realizó un estudio retrospectivo en Argentina donde con una muestra de 124 pacientes con diagnóstico de diabetes y con una dosis de 75ug de factor de crecimiento epidérmico Heberprot-P administrado peri e intralesional se obtuvo que el 91% de los pacientes presentó una respuesta parcial de granulación, con un 70% de presencia de granulación total con cierre de la úlcera. Se empleó una media de 13 semanas para la cicatrización total¹.

Fue un tratamiento tolerado con efectos adversos en un 29% de los casos, entre éstos se hace mención:

- Escalofríos.
- Infección local.
- Dolor en el lugar de aplicación.
- Fiebre.
- Hipotensión arterial.

En este estudio mencionado se estableció la severidad de la enfermedad vascular periférica según el Índice maleolo-brazo, siendo normal 1.30-0,91 y severo valores menores de 0.40. La mayoría de las lesiones fueron de causa neuroisquémica en pacientes con amputaciones previas.

En un sólo caso se presentó una reacción anafiláctica. Este estudio concluye que la administración

de este medicamento induce la cicatrización de úlceras en un porcentaje elevado de pacientes evitando la amputación. Los efectos adversos serios fueron minoritarios y la tolerancia buena. El estudio mostró que factores como la edad, tipo y evolución de la diabetes, presencia de HTA, dislipemia, tabaquismo u obesidad no fueron relevantes para alterar los resultados. Eso sí, los que no presentaban antecedentes neuropáticos presentaron una mejoría mayor a los que presentaban enfermedad isquémica o neuroisquémica.

El Heberprot-P es un medicamento de aplicación local intralesional del factor de crecimiento epidérmico humano (FCHrec) favoreciendo la formación de tejido de granulación y la cicatrización. El primer estudio piloto se realizó por el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular, con 29 pacientes, con úlceras diabéticas, isquémicas y neuropáticas con grado Wagner 4, con dosis de 25 ug intralesional, de los cuales, el 100% de los pacientes tuvieron dolor en el lugar de la aplicación. Actualmente este fármaco está registrado en 15 países y aplicado en 100000 pacientes².

Este factor de crecimiento fue aislado por Stanley Cohen en 1962 y recibió el premio Nobel gracias a su aportación. Su indicación es la siguiente: aquellos pacientes con pie diabético con úlcera menor de 10 cm², grado 1 y 2 de Wagner³.

El principio activo del Heberprot-P es el FCE, un péptido que se degrada por la proteasa en los fluidos del cuerpo y se elimina vía renal.

Hasta el momento sólo están indicadas dosis no superiores a 75 ug del fármaco.

Este medicamento actúa estimulando los fibroblastos, induciendo su proliferación. Se debetener presente que no está indicada su aplicación en caso de infección y no se debe combinar con otro tratamiento local sobre la úlcera.

En Cuba fue aprobado en el año 2007 y registrado en su lista de medicamentos básicos nacionales. Cuba dispone desde hace ya 20 años de un producto denominado Herbermin, que es una fórmula farmacéutica basada en los factores de crecimiento EGF para favorecer la cicatrización. Los estudios revelan que el éxito también se debe a la aplicación intralesional en la úlcera y que no hubo un porcentaje elevado de recidivas pasados 6 meses tras la curación de la lesión. Los estudios consultados afirman que la respuesta para la granulación completa se establece en unas 8 semanas⁴.

En el año 2010 se realizó un estudio a nivel podológico en Cuba, concretamente en el centro Antonio Maceo obteniendo resultados favorables mediante aplicación del Heberprot-P de 75 ug diluido en 5 ml de agua por inyección. Previo al tratamiento aplicaban curas con agua destilada y iodopovidona al 10% y con aplicación en sentido peri e intralesional (5). Este estudio igual que bibliografía consultada concluyen que en la cicatrización es mejor si el control metabólico del paciente es supervisado.

Cuba fue el primer país donde se registró este medicamento y los últimos en incorporarse han sido Vietnam y Filipinas. No presenta Estados Unidos el registro a pesar de tener previsiones que en el año 2030 presente 36 millones de diabéticos, con una prevalencia poblacional del 12%.

Será la primera vez que La Habana realice esta costosa fase de investigación en naciones desarrolladas como Europa según Ernesto López, director de negocios del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba.

En España este medicamento no se comercializa por el momento, puesto que está en fase III de estudio Europeo y durante el año 2013 ha estado siendo testado en un ensayo clínico con una muestra de 700 pacientes diabéticos con seguimiento de 2 años. Si supera dicha fase podría comercializarse a partir del año 2015.

En Venezuela, Heberprot-P, lo aplican en el Centro de Atención Regional de Podología (CARPO), reconocido por la comunidad científica mundial y que hace un par de meses, obtuvo en la Exposición Internacional de Inventiones de Ginebra, Suiza, el Premio al Mejor Inventor Joven con unos resultados excelente⁶.

En un estudio realizado con la aplicación intralesional del Heberprot-P se obtuvo una completa granulación del 73% de los casos y en una media de 8 semanas. Y el efecto adverso más frecuente fueron temblores y escalofríos⁷. Coincidente con otros estudios consultados.

A nivel podología, se realizó un estudio para evaluar la seguridad y eficacia de este medicamento con dos diluentes, agua para la inyección o suero salino al 0,9%. Fue un estudio aleatorizado del año 2009 donde se concluye una cicatrización del 90% de los casos

con presencia mayoritaria de efectos adversos de escalofríos pero minorizados gracias a la dilución en suero salino. Así pues en su discusión consideraron que era un fármaco seguro⁸.

CONCLUSIÓN

Se concluye tras esta revisión, que este medicamento que está en fase III de ensayo clínico en Europa, está teniendo una gran aceptación en otros países. Con unos índices de curación de las úlceras por presión en unos porcentajes favorables y con una media de ocho semanas de tratamiento.

Requiere una aplicación intralesional con una dosis no superior a 75 ug y se podría considerar seguro con unos efectos adversos no alarmantes como dolor local, escalofríos y temblores como más relevantes.

A nivel podológico el único estudio que se ha realizado sugiere que la dilución del fármaco en suero salino al 0,9% minimiza los efectos adversos.

En conclusión en la bibliografía revisada no existen estadísticas negativas al respecto.

Estudio	Muestra	Año	Úlceras	Media de la lesión	Semanas máxima de tratamiento	Cantidad Heberprot-P	% Eficacia
Argentina	20	2009	Wagner 2,3,4	16-21 cm ²	4	75 ug	85
Cuba	13	2009	Wagner 3 y 4		8	25 ug 3 veces/semana	84.6
Cuba	Randomizado 5 centros con dos muestras 23 (75 ug grupo I) y 18 (25 ug grupo II)	2003-2004	Wagner 3 y 4	≥1 cm	3 veces/semanal de 5-8 semanas. Curación completa grupo I 20 semanas. Grupo II 19 semanas	25 o 75 ug	83% grupo I 61 % grupo II
Cuba	29	2001-2002	Wagner 3 o 4	36cm ²	8	25 ug	58

Figura 1. Resultados comparativos de los estudios recogidos en la bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

- Dres. Garelli Guillermo y col. Tratamientos de úlceras severas de pie diabético con factor de crecimiento epidérmico recombinante (Heberprot-p®). Revista argentina de cirugía cardiovascular. 2012 Volumen X- Numero 3:153-162
- Berlanga J, Savigne W, Valdés C, Franco N, Alba JS, del Rio A, et al. Epidermal growth factor intra-lesional infiltrations can prevent amputation in diabetic patients with advanced foot ulcers. *Int Wound J.* 2006;3:232-9
- Berlanga Acosta, J., Savigne, W., Valdez, C., Franco, N., Alba, JS., del Rio, A., López-Saura, P., Guillén, G., Lopez, E., Herrera, L. & Fernández-Montequín, J. Epidermal Growth factor intra-lesional can prevent amputation in diabetic patients with advanced foot wounds. *International Wound Journal*, 2006; 3:232-239.
- <http://elfoscientia.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2010/27/2/BA002702RVO81-087.pdf>
- http://revistapodologia.com/downloads/Revista%20Digital%20Gratuita%20Espaol/revistapodologia.com_033es.pdf
- <http://www.juventudrebeldede.cu/internacionales/2011-07-16/heberprot-p-hace-historia-en-maracay/>
- Montequín J, Valenzuela C, Savigne W, Gonzalez O, Sancho N, Rivero F, et al. Intralesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcer: Multicenter, randomised, placebo-controlled double-blind study. *Int Wound J.* 2009;6:432-43
- García Herrera CMAL, Cantero Calderón S, Vazquez Díaz O, Jiménez Pérez MJ, Acosta Cabadilla L, Rodríguez Hernández L, Siscar Guedez TC, Moliner Cartaya M, Montes de Oca D, Ramos Rodríguez MV, Sauri Chávez JE, Tuero Iglesias AD. Evaluación de la eficacia y seguridad del Heberprot-P con dos diluentes en el tratamiento del pie diabético. *Revista española de investigaciones quirúrgicas.* Vol XV nº1 (3-8) 2012.

Otra bibliografía consultada:

- http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15_1_14/ang06114.htm
- http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang02109.pdf
- Rivero Fernández F, Conde Pérez A, Varela Hernández A, Vejerano García P, Socarrás Olivera N, Otero Reyes M, et al. Resultados de un modelo de atención preventiva del pie diabético en la comunidad. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc.* 2006 [citado 24 Abr 2009];7(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol7_1_06/ang01106.htm
- García Herrera AL. Comportamiento de la diabetes mellitus y pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa del diabético. *Rev Méd Electrón.* 2007 [citado 7 Feb 2012];29(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano2007/vol5%202007/tema02.htm>
- Franco Pérez N, Valdés Pérez C, Lobaina González R, Inglés Maury N. Comportamiento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con Pie Diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2001 [citado 14 Jul 2001];2(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2\(1\).html](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2(1).html)