

ARTÍCULO ORIGINAL

# ► TRATAMIENTO DE ÚLCERAS SEVERAS DE PIÉ DIABÉTICO CON FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO RECOMBINANTE (HEBERPROT-P®) ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN ARGENTINA

AUTORES:

DRES. GARELLI GUILLERMO(1) / CALVAGNO M.(2) / TOLSTANO A.(3) / CARRIO M.(4)  
BULLO F.(5) / GÓMEZ R.(5)

Correo electrónico: *gigarelli@yahoo.com*

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los tratamientos actualmente disponibles para aquellos pacientes que presentan úlceras severas por pie diabético incluyen distintas medidas terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas. Sin embargo, la tasa de amputación en los pacientes con úlceras severas continúa siendo elevada. La administración local de factor de crecimiento epidérmico humano para promover la granulación y la cicatrización de úlceras crónicas severas por pie diabético es una nueva alternativa que se ha comenzado a utilizar en la práctica médica en ciertos países. El factor de crecimiento epidérmico humano recombinante es una alternativa de tratamiento actualmente disponible en Argentina.

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo es evaluar los resultados del tratamiento de las úlceras severas de pie diabético (Wagner 3-4) con factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P®) utilizado en la práctica médica habitual.

**Métodos:** Se incluyeron en el presente análisis retrospectivo 124 pacientes (67% hombres y 33% mujeres) con diagnóstico de Pie Diabético (42% Wagner 3 y 57% Wagner 4) que fueron tratados con una dosis de 75 µg del factor de crecimiento epidérmico, Heberprot-P®, administrado por peri e intralesionalmente desde Marzo de 2009 a Diciembre de 2011. Los pacientes fueron atendidos en forma ambulatoria en los servicios de nutrición y cirugía vascular de hospitales públicos y privados de la Argentina.

**Resultados:** El 91% de los pacientes presentó respuesta de granulación parcial. La tasa de respuesta de granulación total obtenida fue del 70.3%, con una tasa de cierre total de la úlcera en el 69.2% de los pacientes. El tiempo medio de cicatrización fue de 13 semanas. El

(1)Departamento de Cirugía Vascular, Hospital San Roque, Córdoba, Argentina. / (2)Servicio de Nutrición y Metabolismo, Hospital Tornú, Buenos Aires, Argentina. / (3) Servicio de cirugía vascular, Clínica Burzaco, Buenos Aires, Argentina. (4)Centro Médico de Diabetes, Los Polvorines, Buenos Aires, Argentina. / (5) Dirección de Asuntos Médicos, Laboratorio Elea, Buenos Aires, Argentina.

porcentaje de pacientes amputados y con recurrencia de la lesión luego de 6 meses de seguimiento fue del 10.4% y 4.2% respectivamente. El tratamiento fue bien tolerado. Se presentaron eventos adversos (EAs) en el 29% de los pacientes. Los más frecuentes fueron escalofríos, infección local, dolor en el sitio de aplicación, fiebre e hipotensión arterial, de intensidad leve-moderados. Se reportaron tres eventos adversos serios: dos de los cuales fueron en pacientes infecciones de miembros inferiores y el tercero fue un caso de reacción anafiláctica, todos los pacientes tuvieron recuperación completa. No se reportaron muertes.

**Conclusiones:** Este análisis retrospectivo se demostró que en pacientes con úlceras severas de pie diabético, la administración local de Heberprot-P® durante un breve período fue efectiva en inducir cicatrización de úlceras en un alto porcentaje de pacientes. La tasa de recurrencia fue baja, por lo que se evitaron posteriores amputaciones como consecuencia de la mejora en la calidad de vida lograda. El tratamiento local con Heberprot-P® fue bien tolerado, ya que fue baja la incidencia de eventos adversos serios.

**Palabras clave:** Úlceras de pie diabético, Factor de crecimiento epidérmico, Heberprot-P®.

## ABSTRACT

### TREATMENT OF SEVERE DIABETIC FOOT ULCERS WITH RECOMBINANT HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR (HEBERPROT-P®). RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OBTAINED IN ARGENTINA.

**Background:** Treatments currently available for patients with severe diabetic foot ulcers include different therapeutic alternatives as well as surgery measures. However, amputation rate in these patients is still high. Local administration of recombinant human epidermal growth factor (Heberprot-P®) to promote granulation and healing of severe chronic ulcers in diabetic foot is the new alternative that has been recently applied in some countries. This product is currently available in Argentina.

**Objective:** The purpose of the present work is to evaluate the results of the local treatment of severe diabetic foot ulcers (Wagner 3-4) with recombinant human epidermal growth factor (Heberprot-P®) used in daily medical practice.

**Methods:** From March 2009 to December 2011, 124 patients (67% men and 33% women) diagnosed with diabetic foot ulcer (42% Wagner 3 and 57% Wagner 4) who had received peri and intralesional administration of 75 µg of Heberprot-P®, were included in this retrospective analysis. These patients were outpatients seen at the nutrition, diabetes and vascular departments of argentine public and private hospitals.

**Results:** Granulation response was shown in 91% of patients. The complete granulation response rate obtained was 70.3%, with a complete ulcer closure in 69.2% of the patients. Mean wound healing time was 13 weeks. After 6 month follow up, there were 10.4% amputations and 4.2% recurrence. The treatment was well tolerated. Adverse events (AEs) were reported in 29% of patients. The most frequent were shiver, local infection, pain in the application site, fever and arterial hypotension, all with mild to moderate intensity. Three serious AEs (SAEs) were reported: two of them were patients with lower limb infections and the third a case of anaphylactic reaction, all with complete recovery. No deaths were reported.

**Conclusion:** In this retrospective analysis it has been shown that, in patients with severe diabetic foot ulcers (Wagner 3 and 4), local administration of Heberprot-P® during a brief period, was effective to induce healing of ulcers in a high percentage of patients. The recurrence rate was low, thus, further amputations were avoided and, as a consequence, patient's quality of life improved. The local treatment with Heberprot-P® was well tolerated

since it has been observed a low incidence of SAEs.

**Key words:** Diabetic Foot Ulcers. Epidermal Growth Factor. Heberprot-P®.

## RESUMO

### TRATAMIENTO DE ÚLCERAS SEVERAS DE PÉ DIABÉTICO COM FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO RECOMBINANTE (HEBERPROT-P®). ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS RESULTADOS OBTIDOS NA ARGENTINA.

**Antecedentes:** Os tratamentos atualmente disponíveis para pacientes que apresentam úlceras severas devido a pé diabético incluem diferentes medidas terapêuticas, tanto médicas quanto cirúrgicas. Entretanto, a taxa de amputação nos pacientes com úlceras severas continua sendo elevada. A administração local de fator de crescimento epidérmico humano para promover a granulação e a cicatrização de úlceras crônicas severas por pé diabético é uma nova alternativa que começou a ser utilizada na prática médica em alguns países. O fator de crescimento epidérmico humano recombinante é uma alternativa de tratamento atualmente disponível na Argentina.

**Objetivo:** O objetivo do presente trabalho é avaliar os resultados do tratamento das úlceras severas de pé diabético (Wagner 3-4) com fator de crescimento epidérmico (Heberprot-P®) utilizado na prática médica habitual.

**Métodos:** Incluíram-se na presente análise retrospectiva 124 pacientes (67% homens e 33% mulheres) com diagnóstico de Pé Diabético (42% Wagner 3 e 57% Wagner 4) que foram tratados com uma dose de 75 µg do fator de crescimento epidérmico, Heberprot-P®, administrado por peri e intralesionalmente de março de 2009 a dezembro de 2011. Os pacientes foram atendidos de forma ambulatoria nos serviços de nutrição e cirurgia vascular dos hospitais públicos e privados da Argentina.

**Resultados:** 91% dos pacientes apresentou resposta de granulação parcial. A taxa de resposta de granulação total obtida foi de 70.3%, com uma taxa de fechamento total da úlcera em 69.2% dos pacientes. O tempo médio de cicatrização foi de 13 semanas. A porcentagem de pacientes amputados e com recorrência da lesão depois de 6 meses de seguimento foi de 10.4% e 4.2% respectivamente. O tratamento foi bem tolerado. Apresentaram-se eventos adversos (EAs) em 29% dos pacientes. Os mais frequentes foram calafrios, infecção local, dor no local de aplicação, febre e hipotensão arterial, de intensidade leve-moderados. Ocorreram três eventos adversos sérios: dois dos quais foram casos de infecções de membros inferiores e o terceiro foi um caso de reação anafilática, todos os pacientes tiveram recuperação completa. Não ocorreram mortes.

**Conclusões:** Esta análise retrospectiva demonstrou que em pacientes com úlceras severas de pé diabético, a administração local de Heberprot-P® durante um breve período foi efetiva na indução de cicatrização de úlceras em uma alta porcentagem de pacientes. A taxa de recorrência foi baixa, por esse motivo, evitaram-se posteriores amputações como consequência da melhora na qualidade de vida obtida. O tratamento local com Heberprot-P® foi bem tolerado, já que foi baixa a incidência de eventos adversos sérios.

**Palavras chave:** Úlceras de pé diabético, Fator de crescimento epidérmico, Heberprot-P®.

DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad muy frecuente en el mundo, con aumentos significativos de la incidencia y prevalencia, llegando a cifras del 9-22% entre los 55 y 64 años de edad. La DM cursa con numerosas complicaciones, entre las cuales el Pié Diabético (PD) se asocia a una elevada morbi-mortalidad. Se estima que el 15% de los pacientes con diabetes desarrollará úlceras en algún momento de su vida. Alrededor del 10% - 30% de los pacientes diabéticos con úlceras progresarán hasta la amputación(1). La presencia de infección es un factor agravante e importante para este evento y se ha reportado que aproximadamente el 60% de las amputaciones están precedidas por úlceras infectadas. Su alta prevalencia y gravedad, explica que el 50-70% de las amputaciones en Argentina sean en pacientes con Pie Diabético, donde posterior a una amputación unilateral la supervivencia es del 50 y 40% a los 3 y 5 años respectivamente.

Las úlceras del pie diabético pueden categorizarse como neuropáticas, isquémicas y combinadas en las lesiones neuroisquémicas(2-3). La prevalencia estimada en la

actualidad es del 35%, 15% y 50% respectivamente(4). La presencia de enfermedad vascular periférica e isquemia y la severidad de la misma, aumenta el riesgo de amputación en estos pacientes, disminuye la probabilidad de cicatrización, con tiempos de cierre de la lesión más prolongados, alta probabilidad de recurrencia y amputaciones mayores así como aumento en la mortalidad(5).

El tratamiento recomendado en el pie diabético se basa en una combinación de medidas de índole médico - quirúrgicas (control metabólico, antimicrobianos sistémicos y de uso local, apósitos con coloide, aspiración por presión negativa, factores de crecimiento, debridamiento y revascularización endovascular y quirúrgica). Sin embargo, ninguna de ellas ha mostrado tener impacto directo en la reducción de las tasas de amputaciones ni de su recurrencia(6-14).

Entre las opciones farmacológicas actualmente disponibles, los factores de crecimiento de uso tópico han despertado gran interés por su capacidad de estimular la granulación y reepitelización (e.g. PDGF). Sin embargo, están indicados en pacientes con lesiones de pequeño tamaño (hasta 1 cm<sup>2</sup>) y de etiología neuropática(7-8). Ade-

Característica	
Edad (años)(media)	67.6
Género (M/F) (% hombres)	66.9
Tipo de Diabetes (Tipo 1 y 2) (% Tipo 2)	82.6
Tiempo de evolución de la Diabetes (años)	15
Factores de riesgo cardiovasculares (Si/No) (% Si)	91.6
Presencia de enfermedad vascular periférica (Si/No) (% Si)	76.2
Clasificación de Fontaine (%)	
Estadio I	16.3
Estadio IIa	6.5
Estadio IIb	6.5
Estadio III	13
Estadio IV	57.6
Índice tobillo-brazo (ABI)(media)	0.65

Tabla 1. Características basales relativas al paciente.

más, la necesidad de su aplicación local, explica su baja biodisponibilidad debido a la presencia en las lesiones de tejido necrótico, inflamación y niveles aumentados de proteasas(15-17).

La administración local intralesional de factor de crecimiento epidérmico humano para promover la granulación y la cicatrización de úlceras crónicas severas de pie diabético es una nueva alternativa que se ha comenzado a utilizar en la práctica médica en ciertos países.

El desarrollo del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, Heberprot-P®, representa una significativa mejora ya que al administrarse por vía peri e intralesional, permite obtener altas concentraciones de factor de crecimiento epidérmico en úlceras de gran tamaño y profundidad con alta eficacia clínica. Su potencia terapéutica quedo evidenciada en diversos estudios(18-22), siendo el ensayo clínico fase III, doble ciego y controlado con placebo el que mostró una tasa de granulación completa del 87% luego de finalizado el tratamiento. La cicatrización completa sin

recurrencia de la lesión se evidenció en el 75% en los pacientes tratados con Heberprot-P®. Además, el Heberprot-P® curso con menor tiempo para lograr la cicatrización completa de la lesión y un excelente perfil de tolerancia y seguridad(22).

En Argentina, desde la aprobación del Heberprot-P® en Febrero del 2009, numerosos pacientes fueron tratados en diversos centros del país. Debido a la reciente incorporación de este nuevo fármaco, el objetivo del presente estudio fue analizar retrospectivamente la eficacia y seguridad clínica del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con úlceras severas de pie diabético (Wagner 3 y 4) cuando el producto es utilizado en la práctica médica habitual.

## PACIENTES Y MÉTODOS

En el análisis se incluyeron 130 pacientes adultos en total, 6 de los cuales presentaron más de una lesión tratadas en distintos períodos, no incorporados al análisis final, con un total de 124 pacientes evaluables.

Característica	
Etiología de la lesión (%)	
Neuropática	27.3
Isquémica	11.6
Neuroisquémica	61.2
Estadio de Wagner (%)	
Grado 2	0.8
Grado 3	42
Grado 4	57.1
Localización de la lesión (%)	
Talón	11.3
Otras (dedos, metatarso, tarso)	86.2
Lecho de amputación	2.6
Tamaño de la lesión previo al inicio del tratamiento (cm²) (media)	15.9
Revascularizaciones previas (Si/No) (% Si)	22.4
Amputaciones previas (Si/No) (% Si)	44.4
Tipo de amputación previa (Menor/Mayor) (% menor)	88.4

**Tabla 2.** Características basales de las lesiones.



Los pacientes incluidos en este análisis retrospectivo fueron adultos de ambos sexos (67% hombres y 33% mujeres), con antecedentes de Diabetes Tipos 1 y 2, que presentaran diagnóstico de Pie Diabético, con lesiones en estadios 3 y 4 de la clasificación de Wagner, en cualquier localización, de etiología tanto neuropática como isquémica o neuroisquémica, de más de 1 cm<sup>2</sup>, que hubieran recibido tratamiento local con Heberprot-P®. Todos los pacientes fueron evaluados y tratados en forma ambulatoria, en su mayoría en servicios de nutrición, diabetes y cirugía vascular de distintos hospitales públicos y privados de Argentina.

La administración del Heberprot-P® se realizó según la posología aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Se administró Heberprot-P® a una dosis de 75 µg, por vía peri e intralesional, hasta completar las 8 semanas de tratamiento u obtener la granulación completa de la lesión. En forma concomitante, los pacientes recibieron tratamiento estándar, realizando desbridamiento de la lesiones, antibioterapia previa ante evidencia de infección y amputaciones a demanda en lesiones severas con gran compromiso del pie en los casos indicados.

La respuesta al tratamiento obtenida fue clasificada según los siguientes criterios:



**Figura 1.** Paciente de 52 años, enfermedad vascular periférica moderada, lesión neuroisquémica de 20 cm<sup>2</sup>. Cicatrización completa luego de 8 semanas de tratamiento.

#### **A) SUPERFICIE DE LA LESIÓN CUBIERTA POR TEJIDO DE GRANULACIÓN:**

> 75% respuesta total o completa  
75%-51% respuesta parcial,  
50%-26% respuesta mínima  
≤ 25% ausencia de respuesta

Los pacientes con respuestas total y parcial fueron agrupados como “respondedores”, mientras que los pacientes con respuestas mínimas o ausencia de respuesta fueron clasificados como “no respondedores”.

#### **B) CIERRE COMPLETO DE LA ÚLCERA CONSIDERANDO COMO TAL A LA CICATRIZACIÓN COMPLETA DE LA HERIDA.**

#### **C) PRESENCIA DE RECIDIVA DEFINIDA POR LA APARICIÓN DE UNA NUEVA ÚLCERA EN LA MISMA ZONA EN DONDE ESTABA LA ÚLCERA ANTERIOR.**

#### **D) NECESIDAD DE REALIZAR UNA AMPUTACIÓN MAYOR O MENOR.**

Se consideró como **amputación mayor** a toda resección (amputación) realizada por encima del tobillo (Infracondílea/supracondílea y la amputación de Syme).

Se consideró como una **amputación menor** a las siguientes amputaciones:



**Figura 2.** Paciente de 52 años, enfermedad vascular periférica moderada (ABI 0.45), lesión neuroisquémica de 20 cm<sup>2</sup>. Cicatrización completa luego de 40 semanas de tratamiento.

- Transmetatarsiana.
- De dedos.
- Amputaciones a demanda (atípicas) en el pie (este tipo de amputación se realiza cuando existe un compromiso severo del pie (infección, gangrena).
- Resección (toilette) sin la regla que imponen las demás técnicas anteriormente mencionadas.

La severidad de la enfermedad vascular periférica fue evaluada a través del Índice Tobillo-Brazo (ABI), obteniendo las siguientes categorías: normal (ABI 1.30-0.91), obstrucción leve (ABI 0.90-0.70), obstrucción moderada (ABI 0.69-0.40) y obstrucción severa (ABI < 0.40)23.

Se realizó un análisis de los datos en forma retrospectiva obteniendo la información de la historia clínica. Se evaluaron las características demográficas, características de la lesión a tratar, el tratamiento instaurado y el porcentaje de amputaciones y recurrencias luego de 6 meses de seguimiento. Se evaluó la frecuencia y severidad de los eventos adversos reportados.

Se generaron estadísticos descriptivos para las características demográficas, las relativas a la lesión a tratar y al tratamiento administrado. Las variables continuas se dicotomizaron en función de la mediana. Se analizó la relación de cada una de estas variables con el porcentaje de pacientes respondedores frente a los no respondedores para determinar los posibles factores de

mal pronóstico para la respuesta de granulación y de cicatrización de la lesión. Los datos fueron evaluados utilizando el SPSS versión 17.0.

## RESULTADOS

Las características basales de la población incluida en el análisis fueron similares a las ya descriptas en los estudios previos habiendo incluido además la presencia de antecedentes de enfermedad vascular periférica evaluada a través del Índice Tobillo-Brazo (ABI) y el examen físico vascular y clasificada de acuerdo a los estadios clínicos de Fontaine (Tabla 1). Los pacientes incluidos fueron en su mayoría de sexo masculino (67%), diabéticos de larga evolución, con más de un factor de riesgo cardiovascular y presencia de enfermedad vascular periférica (76%). Las lesiones fueron de gran tamaño, con un 61% de etiología neuroisquémica y un 27% neuropáticas. El 44% de los pacientes presentaban antecedentes de amputaciones previas, en su mayoría sin revascularizaciones previas (78%) (Tabla 2).

Los resultados obtenidos mostraron que la mayoría de las características basales de los pacientes como edad, tipo y tiempo de evolución de la diabetes y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares como ser la HTA, dislipemia, tabaquismo y obesidad, no fueron determinantes en la respuesta obtenida ya que el porcentaje de pacientes respondedores entre los distintos grupos



**Figura 3.** Paciente de 39 años, lesión neuropática, de 4 cm<sup>2</sup>. Cicatrización completa luego de 20 semanas de tratamiento.



**Figura 4.** Paciente de 53 años, con enfermedad vascular periférica, lesión isquémica, de 80 cm<sup>2</sup>. Cicatrización completa luego de 8 semanas de tratamiento.

fue similar.

Sin embargo se observó una ligera diferencia en la tasa de respuesta al tratamiento local con Heberprot-P® respecto al género que no llegó a ser significativa ya que la tasa de respuesta de granulación parcial y completa fue de 93% para los hombres y 86% para las mujeres.

En referencia a la presencia o no de enfermedad vascular periférica, el porcentaje de respondedores en pacientes sin antecedentes (neuropáticos) fue ligeramente superior (96%) al observado en los pacientes con presencia de enfermedad macrovascular (isquémicos o neuroisquémicos) en los que la tasa de respondedores fue del 91%.

Algunos de los pacientes incluidos en este análisis retrospectivo suspendieron el tratamiento en forma precoz por los siguientes motivos: falta de medicación (8 pacientes), reacciones adversas (7 pacientes), falta de respuesta al tratamiento (1 paciente) y otras causas (2 pacientes).

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El 91% de los pacientes presentó respuesta de granulación siendo del 70.3% para la respuesta completa o total de la lesión y del 20.7% para la respuesta parcial. Sólo un 6.3% de los pacientes presentó respuesta mínima.

La tasa de cierre completo de la úlcera fue del 69.2%, con un tiempo medio para la cicatrización de 13 semanas, acordes a los datos publicados anteriormente (Figuras 1-4).

Resulta interesante destacar que el 23% de los pacientes tratados recibió un tratamiento menor a las 8 semanas porque presentaron granulación total de las lesiones.

El porcentaje de pacientes amputados luego de 6 meses de seguimiento fue del 10.7%, con mayor frecuencia en los pacientes con lesiones de etiología neuroisquémica en los cuales la frecuencia de amputaciones fue del 8.7% en comparación al 1% registrado en las otras dos etiologías. Se registró un porcentaje de recurrencia bajo

luego de 6 meses de seguimiento, de alrededor del 4.2%.

## SEGURIDAD

El 28.9% de los pacientes presentó eventos adversos. Las reacciones adversas observadas fueron en su mayoría de grado leve-moderado, revirtieron con el tratamiento sintomático, fueron de corta duración y con recuperación total sin secuelas. Las reacciones más frecuentes fueron: escalofríos (5.6%), dolor en el sitio de aplicación (3.2%), fiebre (1.6%), hipotensión arterial (1.6%) e infección local (0.8%). Sólo 3 pacientes tuvieron eventos adversos graves de los cuales 2 pacientes presentaron cuadros de celulitis que motivaron la internación y requirieron tratamiento antibiótico, mientras que el tercer paciente presentó un cuadro de anafilaxia que motivó la internación y requirió administración de corticoterapia parenteral. Los 3 pacientes se recuperaron sin presentar secuelas. No se registraron muertes.

## DISCUSIÓN

El principal objetivo del tratamiento local con Heberprot-P® en las úlceras severas de pie diabético es lograr una respuesta de granulación y estimulación de la cicatrización lo más rápidamente posible tratando de reducir las complicaciones y el número de amputaciones mayores a las que son sometidos estos pacientes. El presente análisis retrospectivo tiene la ventaja de permitir evaluar si estos objetivos se cumplen cuando el producto es utilizado en la práctica médica habitual. Por este motivo es importante destacar que la mayoría (91%) de los pacientes presentó respuesta a la estimulación de granulación luego de la administración peri e intralesional de Heberprot-P®.

El alto porcentaje de pacientes con respuestas efectivas que se observó con este tratamiento podría estar sustentado en el aporte del factor de crecimiento epidérmico que muchas veces se encuentra disminu-



do localmente en las úlceras crónicas. Adicionalmente, el uso local intralesional es un factor clave, ya que esta forma de administración facilitaría la interacción del factor de crecimiento epidérmico con su receptor por un periodo de tiempo suficientemente prolongado para poder estimular una respuesta clínica satisfactoria.

Merece ser resaltado que un porcentaje significativo de pacientes (23%) presentó una granulación total de las úlceras en menos de 8 semanas. Otro aspecto destacable es el bajo porcentaje de pacientes (4.2%) que presentan una recurrencia de la lesión luego de 6 meses de seguimiento. Resulta necesario destacar que los pacientes incluidos en este análisis presentaban úlceras complejas y muchos de ellos estaban en riesgo inminente de ser derivados para una amputación mayor. Por este motivo el bajo número tanto de recidivas como de pacientes que requirieron una amputación indican que a pesar de tratarse de una población de alto riesgo fue posible evitar una amputación en la mayoría de los pacientes tratados con administración intralesional con Heberprot-P®.

Las respuestas observadas en el presente análisis confirman los resultados obtenidos previamente en los ensayos clínicos realizados, sobre todo en los pacientes con lesiones de gran tamaño y de etiología isquémica para los cuales los tratamientos de curación y revascularización quirúrgica y endovascular no redujeron las tasas de amputaciones mayores a mediano y largo plazo.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Andrés Hala-bi, del servicio de Cirugía Cardiovascular de la "Clínica Sucre" de Córdoba, Dra. Gladys Jurczuk de Geomédica, Medicina de avanzada, la Dra. Silvia Gorosito, Coordinadora del grupo de trabajo Cicatrización y Cuidado Integral de Heridas Crónicas, dependiente de la Unidad de Cirugía Vascular del "Htal. Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich"

por el aporte de casos clínicos de pacientes tratados con Heberprot-P®.

**Conflicto de intereses:** Los Dres. Roberto Gómez y Felicitas Bullo forman parte del equipo de trabajo de CAIF Farmacéutica, Laboratorio autorizado para comercializar el Heberprot-P® en la Argentina. El Dr. Guillermo Garelli ha sido asesor científico *ad honorem*, nunca ha firmado contrato o compromiso alguno con la empresa que comercializa el producto en Argentina.

#### REFERENCIAS

1. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med.* 1996;13 Suppl 1:S6-11
2. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care.* 1998;21(5):855-9.
3. Edmonds ME, Foster AV. Classification and management of neuro-pathic and neuroischaemic ulcers. In: Boulton AJ, Connor H, Cavanagh PR, eds. *The foot in diabetes.* Chichester: John Wiley; 1994
4. The Sage Group. Diabetic foot ulcers, peripheral arterial disease and critical limb ischemia. <http://thesagegroup.us/pages/reports/dfu-statistics.pp>
5. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 2003; 26(2):491-4
6. Consenso de la Sociedad Argentina de Diabetes. "Recomendaciones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético", apartado de "Conductas terapéuticas-Úlceras": <http://www.diabetes.org.ar/consensos.php>
7. 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;21:822-7.
8. 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;7:335-46.
9. Hartemann-Heurtier A, Marty L, Ha VG, Grimaldi A. Role of antibiotic therapy in diabetic foot management. *Diabetes Metab* 2000; 26:219-224

10. Millington JT, Norris TW. Effective treatment strategies for diabetic foot wounds. *J Fam Pract* 2000; 49(11 Suppl):S40-8
11. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J* 2004; 1:123-32
12. Dalla PL, Faglia E. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategy for clinical approach. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2:431-47
13. Ha VG. Management of diabetic foot ulcer. *Rev Med Interne* 2008; 29(Suppl 2):S238-42
14. Gregor S, Maeglele M, Sauerland S, Krahn JF, Peinemann F, Lange S. Negative pressure wound therapy: a vacuum of evidence? *Arch Surg* 2008; 143: 189-96
15. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound repair Regen* 1996; 4:411-20
16. Berlanga, J., Lodos, J., Reyes, O., Infante, JF., Caballero, E. & López-Saura, P. (1998b) Epidermal growth factor stimulated re-epithelialization in pigs. The possible role of acute-wound proteases. *Biotechnología Aplicada*, 1998; 15(1):83-87
17. Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26:306-19
18. 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
19. Fernández-Montequín, JI., Infante-Cristiá, E., Valenzuela-Silva, C., Franco-Pérez, N., Savigne-Gutierrez, W., Artaza-Sanz, H., Morejón-Vega, L., González-Benavides, C., Eliseo-Musenden, O., García-Iglesias, E., Berlanga-Acosta, J., Silva-Rodríguez, R., Betancourt, BY. & López-Saura, PA. Cuban Citoprot-P Study Group. Intralesional Injections of Citoprot-P® (Recombinant Human Epidermal Growth Factor) in Advanced Diabetic Foot Ulcers with Risk of Amputation. *International Wound Journal*, 2007; 4(4):333-343
20. Hoa Le Tuyet, Tram Tran Nguyen Quynh, Hien Vo Hoang Minh, Dao Nguyen Thi Bich, Thang Do Dinh, Duc Le Tan, Hoang Lam Van, Truong Le Huy, Hau Doan Huu, Tri Nguyen Tran Trong. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic ulcers: the preliminary results. *Int Wound J* 2009; 6:159-66
21. Fernández-Montequín, JI., Betancourt, BY., Leyva-Gonzalez, G., López Mola, E., Galán-Naranjo, K., Ramírez-Navas, M., Bermúdez-Rojas, S., Rosales, F., García-Iglesias, E., Berlanga-Acosta, J., Silva-Rodríguez, S., Garcia-Siverio, M. & Herrera Martinez, L. (2009a) Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in advanced diabetic foot ulcer: Treatment up to complete wound closure. *International Wound Journal* 2009;6(1):67-72
22. JF Montequín, 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; 6: 432-443.
23. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3333-41.