



¿Qué lugar ocupa Heberprot® (factor de crecimiento epidérmico) en la terapéutica?

Dres. Stefano Fabbiani, Santiago Cabral y Leandro Barboza.

Heberprot® es un fármaco biológico que contiene como principio activo al factor de crecimiento epidérmico (FCE) humano obtenido por vía recombinante. También se lo denomina nepidermina. Es una molécula proteica que tiene un peso molecular de 6045 daltons y consta de 53 aminoácidos. Ejerce su acción mediante la unión a un receptor específico ubicado en la membrana de las células blanco (conocido como c-erbB-1). Estimula tanto la proliferación de fibroblastos como de células epiteliales. Presenta potente actividad mitogénica *in-vivo* sobre las células epidérmicas, musculares lisas de los vasos, fibroblastos y queratinocitos. Dicho receptor se encuentra en abundancia relativa en la piel y se ha reportado la presencia de este receptor en varias líneas celulares humanas excepto en las células hematopoyéticas. (1)

En un estudio de farmacocinética después de la administración intralesional se alcanzaron los niveles plasmáticos de FCE máximos a los 5-15 minutos de administrado (Tmax.). La eliminación fue de 2 horas. (2)

Heberprot® se utiliza, junto a otras terapias convencionales, para el manejo del pie diabético en pacientes con úlceras neuropáticas e isquémicas, en estadios 3 y 4 de la clasificación de Wagner, con un área superior a 1 cm², para estimular la formación de tejido de granulación útil que permita el cierre por segunda intención o mediante autoinjerto de piel. (2,3)

Es un medicamento de origen cubano, desarrollado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba, aprobado para su uso en 2006. (1) Si bien está aprobado en varios países a nivel mundial no aparece su registro en las agencias de medicamentos frecuentemente utilizadas como referentes internacionales como la Food and Drug Administration de Estados Unidos o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés). A nivel mundial se comercializa también bajo el nombre de Epirot®.

El último registro vigente en Uruguay es del año 2019, bajo la representación del laboratorio Libra.4 Está disponible en el Formulario Terapéutico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública desde el año 2009. (3)

Se realizó una búsqueda en Pubmed con las palabras "Heberprot" y "diabetic foot ulcer" y se hallaron 10 resultados. Se encontró un ensayo clínico multicéntrico realizado en Cuba. El resto son estudios retrospectivos, observacionales o notificaciones de expertos.

El estudio pivotal cubano se publicó en el año 2009. Es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego comparado con placebo (5 ml de suero fisiológico), donde se



incluyeron pacientes cubanos, mayores de 18 años, con úlcera por pie diabético, grado 3-4 de la clasificación de Wagner y mayores de 1 cm². Se excluyeron pacientes que tenían indicación de cirugía de revascularización por úlceras isquémicas. Los pacientes fueron randomizados a recibir 25 mcg ó 75 mcg de Heberprot o placebo, 3 veces por semana. El tratamiento duró 8 semanas o menos si se lograba granulación completa. Se estableció como punto de corte 2 semanas para valorar la respuesta. La evaluación consistió en un examen inicial y semanal durante el tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. La evaluación inicial incluyó toma de presión arterial con cálculo de índice de tobillo/brazo y radiografía de las extremidades. Las úlceras se clasificaron en función de su etiopatogenia (isquémica o neuropática) y en grados según Wagner. Las áreas de úlceras y el porcentaje de granulación se midieron mediante planimetría a partir de un trazado manual en una hoja de cuadrícula transparente, utilizando un dispositivo portátil. Se fotografiaron las lesiones antes y después del tratamiento para su revisión. Se midió la eficacia según la superficie de la úlcera cubierta por tejido granulado definida como: ≤25% (sin respuesta); 26–50% (respuesta mínima); 51-75% (respuesta parcial) y >75% (respuesta completa). La variable primaria fue la proporción de pacientes con respuesta parcial (>50%) o completa (>75%) después de 2 semanas de tratamiento. La diferencia en la cantidad de pacientes con mejora comparado con placebo debía ser mayor a 30%. Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta completa a las 8 semanas, el tiempo transcurrido hasta la respuesta completa, el cierre completo de la herida, la necesidad de amputación y las recurrencias hasta un año de seguimiento. El estudio se analizó por intención de tratar. La muestra calculada para cada grupo fue de 41 pacientes. Se incluyeron 53 pacientes en el grupo 1 (Heberprot® 75 mg), de los cuales 51 completaron las 2 semanas de tratamiento (1 paciente abandonó el tratamiento y 1 tuvo progresión de la herida). En el grupo 2 (Heberprot® 25 mg) se incluyeron 48 pacientes, discontinuaron 3, 1 por efecto adverso y 2 por progresión de la herida. En el grupo 3 (placebo) se incluyeron 48 pacientes, 1 tuvo un evento adverso y uno progresión de úlcera. Completaron el seguimiento de 8 semanas, 42 pacientes en grupo 1, 28 grupo 2, y 30 grupo 3. A las dos semanas de tratamiento hubo una respuesta mayor a 50% con Heberprot® 75 mcg de 83% vs 39% del grupo placebo (OR 7,5; IC 95% [2,9-18,9]), a expensas de las úlceras de origen no isquémico. Con Heberprot® 25 mcg fue 70,8% vs placebo 39% (OR 3,7; IC 95% [1,6-8,7]). No se aclara cuántos de estos pacientes tuvieron una mejoría mayor a 75%. A las 8 semanas, los resultados fueron similares: Heberprot® 75 mcg 86,8% vs placebo 58,3% (OR 4,7; IC 95% 1,8-12,5); Heberprot® 25 mcg 70,8% vs placebo 58,3% (OR 1,7; IC 95% [0,7-4,0]). La media en semanas para lograr respuesta completa fue de 3, similar con ambas dosis y de 5 semanas con placebo. En el análisis de eventos adversos destacamos que los mismos se publican en términos de porcentajes sin poder determinar si los mismos son significativos estadísticamente. Entre los graves se destaca 4 grupo 1, 4 grupo 2 y 2 grupo 3; insuficiencia renal y sepsis los más frecuentes. Los efectos adversos leves fueron los más frecuentes, destacando temblor y escalofríos en el grupo que recibió el fármaco. Temblor en el grupo 1 32%; gr 2 16% y gr 3 4,2%. Escalofríos, gr 1 20%, gr 2 8% y gr 3 2,1%. Paradójicamente, otros efectos catalogados como leves fueron más frecuente en el placebo, como dolor sitio inyección e infección local.(4)



Se realizó una segunda búsqueda con las palabras "Epirot" o "Nepidermina" y "diabetic foot ulcer" y no se hallaron resultados. Posteriormente se buscó con las palabras "recombinant human epidermal growth factor" y "diabetic foot ulcer" arrojando 45 citas, de las cuales 9 son ensayos clínicos. De ellos, 1 corresponde al fármaco de la consulta y se desarrolla a continuación.

En 2013 se publicó un estudio cubano elaborado por trabajadores del laboratorio fabricante de Heberprot[®], que tuvo como objetivos determinar si las variables subrogadas propuestas para úlceras neuropáticas pequeñas, podían extenderse a úlceras más avanzadas, Wagner 3 y 4, inclusive si eran isquémicas, y si el desarrollo de tejido de granulación puede utilizarse como predictor de curación completa. Se analizaron datos extraídos de dos ensayos clínicos controlados aleatorizados multicéntricos con seguimiento de 1 año posterior a la finalización del tratamiento. Ambos estudios tuvieron 3 brazos de tratamiento: Heberprot intralesional 25 mcg, 75 mcg, o placebo, administrado hasta alcanzar la granulación completa o hasta un máximo de 8 semanas. Se incluyeron pacientes diabéticos (tipo 1 y 2), mayores de 18 años, con una única lesión Wagner 3 o 4, >1 cm². Heberprot fue administrado tres veces por semana como tratamiento adyuvante al tratamiento estándar (desbridamiento, posible amputación menor, vendaje húmedo, descarga de presión y antibióticos cuando fueran necesarios). Las variables subrogadas que se pretendían evaluar fueron: porcentaje de cambio del área lesional, logaritmo de la tasa de curación y tasa de áreas de registro en la segunda semana de tratamiento y al final del tratamiento. El área lesional y el porcentaje de granulación fueron medidos mediante planimetría a partir del trazado manual en una hoja de cuadrícula transparente, utilizando un dispositivo portátil de medición de heridas validado. A todas las variables se les calculó una curva de característica operativa del receptor (ROC), para evaluar la exactitud diagnóstica, adicionalmente se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) e índice de validez. Un total de 190 pacientes fueron incluidos en los estudios, con una edad media de 60 años, tamaño lesional medio de 22 cm² (75% >10 cm²), 57% de las lesiones fueron isquémicas, 74% fueron Wagner 3 y 26% Wagner 4. El porcentaje global de cierre de las lesiones fue del 58%. Todas las variables tuvieron una exactitud diagnóstica buena, con área de curva ROC >0.7 a las 2 semanas de tratamiento y >0.8 al final del tratamiento. La variable con la mejor capacidad predictiva fue el porcentaje de granulación >75% al finalizar el tratamiento, con un índice de validez del 79.5% y un VPN del 94%. Cuando se analizó el porcentaje de granulación >50% a las 2 semanas, también presentó buena capacidad predictiva con un índice de validez del 74% y un VPN >72%. De este estudio se concluye que las variables porcentaje de úlceras con >50% de tejido de granulación a las 2 semanas y >75% al finalizar el tratamiento son válidas como predictores de curación en úlceras más avanzadas. (5)

Se solicitó información al laboratorio importador en Uruguay y fueron aportados los siguientes estudios:



Un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en dos centros de México, tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación intralesional de FCE (Heberprot®) vs. placebo. La variable primaria de eficacia fue cuantificada como número de úlceras completamente sanadas y grado de disminución en el tamaño de la úlcera. Otra variable fue la mejoría en las características de la herida (aumento en el tejido de granulación y formación de islas epiteliales). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con tamaño de úlceras $> 2 \text{ cm}^2$, estadio A o B de la clasificación de Universidad de Texas. Se excluyeron todos aquellos pacientes con signos de osteomielitis, pacientes embarazadas, en lactancia, con falla renal o cardíaca; uso de inmunosupresores, diabetes no controlada, y enfermedad vascular periférica severa. Un total de 34 pacientes fueron aleatorizados a recibir FCE 75 mcg, tres veces por semana por 8 semanas ($n= 17$) o placebo ($n=17$). Ambos grupos recibían cuidados estándar. Se observó al final del estudio una mayor proporción de úlceras completamente sanadas en el grupo FCE vs. placebo (4 vs. 0, $p>0,033$). En cuanto a la seguridad, el evento adverso más comúnmente observado fue dolor y sensación de picazón con la aplicación del fármaco. Los eventos adversos sistémicos más comunes fueron: temblores, escalofríos, mareos y vómitos. El evento adverso más común en el grupo FCE fue mareos ($p>0,05$). Tres eventos fueron considerados de moderada severidad: un paciente en el grupo placebo presentó desorientación durante 15 minutos luego de 24 horas de la aplicación, otro paciente manifestó espasticidad luego de la aplicación. Un paciente en el grupo FCE manifestó mareos por 10 minutos que resolvió espontáneamente. Ninguno de los pacientes discontinuó el estudio por estos eventos. (6)

Otro estudio publicado más recientemente en el año 2020, unicéntrico, retrospectivo que analizaron 33 pacientes que presentaron úlcera de pie diabético que no cicatrizaron después de tratamiento convencional (no aclara cual) por tres meses. Se aplicó Heberprot 75 mcg tres veces por semana, el tratamiento duró hasta que cicatrizó completamente la herida o hasta completar 8 semanas de tratamiento (máximo de 24 dosis). El tratamiento se detuvo cuando se obtuvo curación completa o el área de granulación era menor a 1 cm. Se midió el tamaño de la úlcera cada 2 semanas. La variable primaria fue demostrar que en la extremidad afectada se evita la amputación en los 12 meses posteriores a cumplir el tratamiento con dicho fármaco. Las variables secundarias fueron lograr mayor a 50% de tejido de granulación en los dos meses posteriores a la primera aplicación de Heberprot, y/o mayor a 75% en los seis meses posteriores a primera aplicación. Se analizaron los datos de 52 úlceras de pie diabético en 35 extremidades inferiores de 33 pacientes. El tamaño medio de las úlceras fue de $26,8 \pm 6,1 \text{ cm}^2$. La úlcera del pie se dividió en tres categorías de niveles de gravedad según el sistema de clasificación de úlceras de Wagner: grado 3 (33 úlceras, 63,5%), grado 2 (2 úlceras, 3,8%) y grado 1 (17 úlceras, 32,7%). Los efectos secundarios menores más comunes fueron ardor y dolor local. A pesar de reacciones menores, se continuó con la administración de rhEGF. Un paciente tuvo una reacción anafiláctica después de la primera administración de rhEGF y en otro paciente después de la segunda administración de rhEGF. Un paciente presentó un síncope en la quinta sesión de administración de rhEGF. Estos tres pacientes fueron excluidos del estudio debido a los efectos secundarios importantes que presentaron. En los 30 pacientes restantes (48



úlceras) se obtuvo una tasa de granulación promedio de 72,2% después de 8 semanas de tratamiento. En este intervalo se logró una tasa de granulación del 50% o más en 24 pacientes (37 úlceras). En 21 (31 úlceras) de los 24 (37 úlceras) pacientes que tenían una tasa de granulación del 50% o más después de ocho semanas, se logró una tasa de granulación del 75% o más después de seis meses. En el seguimiento de 1 año de estos 21 pacientes, 17 no tuvieron recurrencia de úlceras, 4 de los pacientes tuvieron úlceras recurrentes y tres tuvieron amputación del dedo del pie y uno de ellos se sometió a una amputación por debajo de la rodilla. En 6 pacientes (11 úlceras) que no tenían una granulación del 50% o más después de ocho semanas, la tasa de granulación fue inferior al 75% al final del sexto mes. Se realizó una amputación a un paciente del estudio. Se realizó una amputación menor en la extremidad inferior de siete pacientes durante el primer año. De los resultados de este trabajo se destaca que el número de amputaciones fue bastante alto a pesar de la pequeña muestra; el argumento de los investigadores es que es uno de los pocos trabajos en que los pacientes presentaban en un porcentaje elevado enfermedad arterial periférica, y que el porcentaje de úlceras grado 3 era solo de 60%. Otro resultado interesante de este estudio es que los pacientes con una tasa de granulación <50% después de ocho semanas y aquellos con menor a 75% de granulación después de seis meses no lograron la curación completa al final del seguimiento de un año. Esto evidencia que la curación en el período temprano fue un parámetro importante para predecir la curación completa de una úlcera de pie diabético en pacientes tratados con rhEGF.(7)

Realizado una búsqueda más amplia en el buscador de *Google* se hallaron dos informes a destacar:

En el año 2017 el IECS (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria) de Argentina, elaboró un informe de dicho fármaco donde se concluye que la evidencia para el tratamiento de úlceras de pie diabético es de baja calidad, en base a estudios comparados contra placebo, y que el beneficio estaría dado cuando se administra intralesional, y en función de una mayor curación, pero no tendría impacto sobre variables duras como amputaciones. Destacan que no se debería utilizar este fármaco para úlceras crónicas de origen isquémico en donde los resultados de los diferentes estudios no mostraron diferencias con el tratamiento estándar quirúrgico. (8)

En el año 2018, el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud elaboró un informe acerca de este medicamento, y concluye que la evidencia científica disponible sobre el efecto del FCE en el tratamiento adyuvante de las úlceras, es en su mayoría de estudios sin grupo de comparación, y muy limitada para extraer conclusiones definitivas. En cuanto a la seguridad, este informe menciona que los estudios disponibles indican que los eventos adversos más frecuentes son dolor y sensación de ardor en el lugar de la administración, temblor y escalofríos pero sin diferencias significativas con respecto al placebo. En cuanto a la efectividad, el único ensayo clínico realizado hasta la fecha, es el de Fernández et al, analizado previamente. (9)



En suma, los datos disponibles sugieren que este medicamento tiene lugar en el tratamiento de las úlceras no isquémicas, de grado 3-4 según la escala de Wagner, en la pauta de 75 mcg tres veces por semana durante 8 semanas, por vía intralesional.

Se destaca que en la mayoría de los trabajos el periodo de respuesta es esperable en los primeros 15 días de administrado el fármaco. Sin embargo, la evidencia de la que surge esta información presenta algunas limitaciones y por tanto condicionan su utilización masiva: son estudios monocéntricos, con un pequeño tamaño muestral y falta de grupo de control (si bien para esta patología la comparación contra placebo puede estar justificada dado que no hay un tratamiento farmacológico estándar de primera línea recomendado), y la variable primaria utilizada es mejora en la granulación (superior a 50%), que puede considerarse una variable blanda, a diferencia de la amputación.

No obstante, desde el punto de vista clínico para un paciente diabético, en el que no existe una clara alternativa de tratamiento farmacológico, la mejora en el tamaño de la lesión puede ser un elemento importante a considerar, por lo que su valor como tratamiento aumenta, sobre todo si se individualiza la prescripción.

En cuanto a la seguridad, los estudios disponibles indican que Heberprot® es un medicamento con un buen perfil de seguridad dado que los efectos adversos más frecuentes son leves, para el tratamiento de las úlceras.

Bibliografía:

1. Jorge Berlanga. Heberprot-P: Antecedentes experimentales y bases farmacológicas. *Biocología Aplicada* 2010;27:81-87.
2. Indicaciones de la OPS, disponible en: <https://www.paho.org/cub/dmdocuments/BIO%20CIGB%20Heberprot%20P.pdf>
3. Registro MSP, con fecha 10 abril 2019 con periodo de validez al 10 abril 2024. Número de registro 45067.
4. Fernandez- Montequin JI, Valenzuela Silva CM, et al. Intra-lesional injection of recombinant human epidermal growth factor promote in advance diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double blind study. *Int Wound J* 2009; 6: 432-443.
5. Valenzuela C. Tuero A. 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* 36:210–215, 2013.
6. Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A, Teran-Soto JM, Fabian-Victoriano MR, Kresch-Tronik NS, et al. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: A randomized double-blinded controlled trial. *Wound Repair Regen.* 2014;22(4):497–503.



7. Çetinkaya ÖA, Çelik SU, Erzincan MB, Hazır B, Uncu H. Intralesional epidermal growth factor application is a potential therapeutic strategy to improve diabetic foot ulcer healing and prevent amputation. Turk J Surg 2020; 36 (1): 15-22.
8. Klappenbach R, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. Factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P®) para úlceras crónicas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 520, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2017. Disponible en www.iecs.org.ar
9. Herrera-Ramos E, Trujillo-Martín MM, Linertová R, de Pascual Medina AM, Aragón Sánchez J, Andía Ortiz I, Iruzubieta Barragán FJ, Ferrer Solá M, Serrano-Aguilar P. Factor de crecimiento epidérmico para el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, SESCO 2018. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.