

# HEBERPROT-P EN EL TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO

## *HEBERPROT-P IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT*

Esteban Quintero Diaz <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de la escuela de medicina de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento de ciencias médicas. Facultad de Ciencias de la Salud. UTM. Portoviejo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8252-6035>. Correo: [equintero4736@utm.edu.ec](mailto:equintero4736@utm.edu.ec)

Jhon Ponce Alencastro <sup>2</sup>

<sup>2</sup> Docente Investigador de la Universidad Técnica de Manabí. Departamento de ciencias médicas. Facultad de Ciencias de la Salud. UTM. Portoviejo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3666-7865>. Correo: [jhon.ponce@utm.edu.ec](mailto:jhon.ponce@utm.edu.ec)

\* Autor para correspondencia: [equintero4736@utm.edu.ec](mailto:equintero4736@utm.edu.ec)

### Resumen

El Heberprot–P es un medicamento a base de factor de crecimiento epidérmico humano recombinante desarrollado originalmente en Cuba y actualmente distribuido en alrededor de 40 países, su uso está idealmente dirigido en el tratamiento de las úlceras a cualquier nivel y con grado de lesión 2 a 4, diversas bibliografías mencionan que la eficacia del mismo se genera al aplicarlo de manera infiltrante en la lesión y durante un periodo de 4 a 8 semanas, De este modo al ser una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus la presencia y desarrollo de úlceras sobre todo a nivel de miembros inferiores (pie) el uso de este medicamento ha demostrado gran eficacia y reducción de las complicaciones posteriores a esta patología, sin embargo aún quedan las interrogantes de su relación costo – beneficio por lo tanto en este trabajo pretendemos abordar las características más importantes en cuanto a la efectividad terapéutica del Heberprot–P en pacientes con úlcera por pie diabético a través de la revisión sistemática de bibliografía a partir de bases de datos científicas utilizando la declaración PRISMA.

**Palabras clave:** diabetes mellitus; úlcera de pie diabético; factor de crecimiento epidérmico; tratamiento.

### Abstract

*The Heberprot–P is a drug-based epidermal growth factor human recombinant originally developed in Cuba and currently distributed in approximately 40 countries, its use is ideally aimed at the treatment of the past at any level and degree of injury 2 to 4 various bibliographies mentioned that the effectiveness of the same is generated when you apply it so infiltrating in the lesion, and during a period of 4 to 8 weeks, In this way the*

*to be one of the major complications of diabetes mellitus, the presence and development of latest above all at the level of the lower limbs (foot) the use of this drug has shown great efficiency and reduction of the complications subsequent to this condition, however, there are questions of its cost – benefit ratio, therefore, in this work we aim to address most important features in terms of the therapeutic efficacy of the Product–P in patients with diabetic foot ulcer through systematic literature review from scientific databases using the PRISMA statement.*

**Keywords:** *Diabetes mellitus; diabetic foot ulcer; epidermal growth factor, treatment.*

**Fecha de recibido:** 04/07/2022

**Fecha de aceptado:** 14/08/2022

**Fecha de publicado:** 18/08/2022

## Introducción

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades metabólicas y endocrinológicas con mayor frecuencia a nivel mundial, se estima que aproximadamente entre un 20-30% de la población mundial comprendida entre los 22-59 años la padece y las predicciones indican que un 45% de personas entre los 60 a 70 años la padecerán en los siguientes 20 años.

Esta patología se considera crónica y su morbi – mortalidad es alta así como su grado y nivel de complicaciones sobre todo al tratarse de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) presentándose el denominado “pie diabético” que se caracteriza por la presencia de úlceras en los miembros inferiores sobre todo en plantas y dorso del pie generalmente desarrolladas a raíz de heridas que no son percibidas por el paciente por la pérdida de sensibilidad que causa otra de las complicaciones de la diabetes como es la neuropatía diabética, estas úlceras comúnmente son de difícil cicatrización, desarrollan infecciones frecuentes y en la mayoría de los casos terminan en amputaciones de los miembros afectados.

Bajo este contexto hasta hace pocos años el tratamiento para el pie diabético consistía únicamente en tratar la infección con antibióticos, utilizando tratamientos tópicos con agentes regenerantes como la sulfadiazina de plata y las curaciones diarias para retirar o debridar el tejido necrótico o infectado presente en las mismas. Sin embargo, muchos pacientes no han presentado una evolución adecuada con el riesgo de amputación de la extremidad afectada.

Debido esto, en gran parte porque no hay una efectiva cicatrización influyendo varios factores; tomando protagonismo en los últimos años el medicamento Heberprot–P desarrollado en Cuba entre los años 2006 y 2007. Desde el año 2010 su uso se ha propagado a casi 40 países y cada vez más reportes de casos demuestran que puede ser eficaz en el tratamiento de las úlceras por pie diabético.

Ante este problema, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), ha implementado estrategias de atención integral y multidisciplinaria a los pacientes diabéticos, con el objetivo de prevenir y evitar la discapacidad por amputación de miembros inferiores. Tomando este medicamento como parte de sus protocolos de intervención desde el año 2012, sobre todo ciertos hospitales públicos del país que han sido dotados con dosis del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (EGF).

Siendo el EGF efectivo en estimular la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales vasculares, de modo que potencia sus propiedades cicatrizantes. De acuerdo con Trujillo y George (2017) en promedio el 87% de los pacientes a los cuales se trata con Heberprot-P presentan una evolución satisfactoria y afirman que EGF acelera el desarrollo de tejido de granulación y el cierre de las heridas del pie diabético. De esta manera el Heberprot-P, producto líder de la Biotecnología cubana, ha probado su efectividad, con pocas reacciones adversas, en el tratamiento de la Úlcera de Pie Diabético (UPD).

Este producto utiliza como componente activo el EGF, siendo este medicamento único en el mundo, con un considerable beneficio económico, social y médico en quienes padecen esta enfermedad.

De esta manera a través de la siguiente revisión bibliográfica de la literatura relevante y actualizada en el contexto latinoamericano se propone la elaboración de un documento académico profesional que destaque las bondades medico sociales del Heberprot-P como una gran alternativa de tratamiento ante la UPD debido a la alta tasa de prevalencia en Ecuador de DM2.

### Materiales y métodos

Se realiza una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scielo, Redalyc, Elsevier, utilizando las palabras claves: Diabetes Mellitus, Úlcera de pie diabético, factor de crecimiento epidérmico, tratamiento. obtenidas a través de la plataforma de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y las combinaciones terminológicas mediante operadores Booleanos como:

- (“Diabetes Mellitus”) AND (“Úlcera de pie diabético”);
- (“Úlcera de pie diabético) AND (Factor de crecimiento epidérmico”);
- (“Úlcera de pie diabético) AND (tratamiento” );
- (“Diabetes Mellitus) OR (Úlcera de pie diabético” );
- (“Factor de crecimiento Epidérmico) OR (tratamiento”);
- (“Úlcera de Pie diabético) NOT (Diabetes Mellitus”).

Obteniéndose alrededor de 2606 resultados (Tabla 1).

**Tabla1.** Resultados de la primera búsqueda.

Base de datos	Cantidad de artículos	Promedio - Años	Factor de impacto
PubMed	7	2017-2022	Q1

<b>Scielo</b>	126	2014-2020	Q1,Q2,Q3
<b>Google scholar</b>	1390	2009-2021	Q1,Q2
<b>Redalyc</b>	62	2017-2020	Q1
<b>Elsevier</b>	200	2017-2020	Q1,Q2,Q3
<b>Medigraphic</b>	801	2010-2020	Q1,Q2
<b>Cochrane</b>	20	2018-2019	Q1,Q2,Q3
	<b>2606</b>		

De los resultados obtenidos en la búsqueda inicial se tomaron 350 artículos en base a los criterios de inclusión (Tabla 2).

1. Estudios desarrollados a partir del 2017
2. Estudios que consistan en Metaanálisis y ensayos clínicos en español e Inglés
3. Estudios que incluyan series de casos con poblaciones mayores a 40 pacientes.
4. Estudios donde se utilice factor de crecimiento epidérmico como única terapia en la Úlcera por pie diabético.

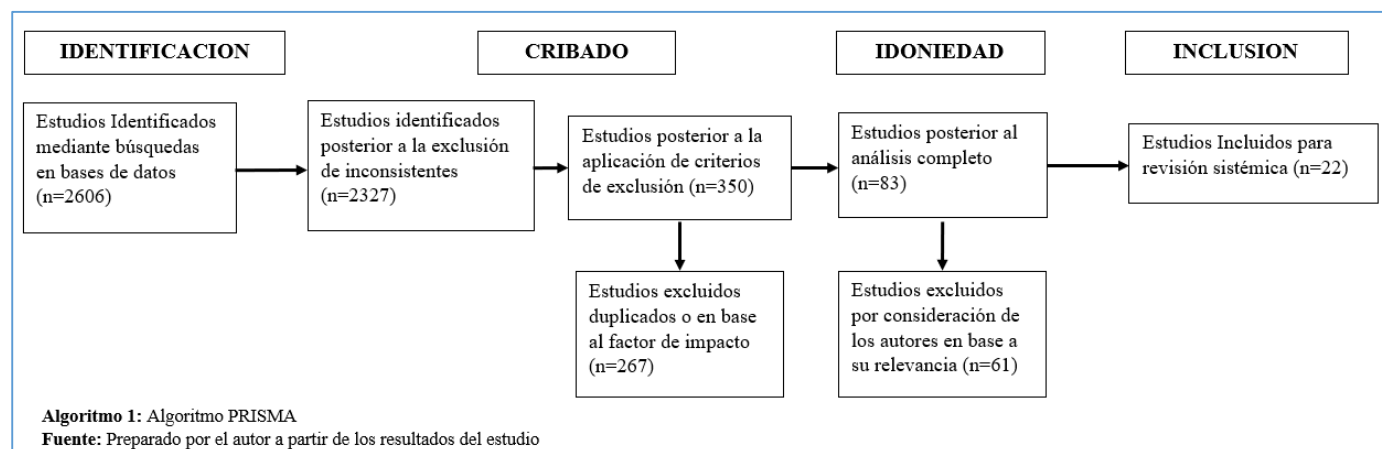
Siendo descartados todos aquellos que no cumplieran con los criterios antes mencionados.

**Tabla 2.** Selección inicial de artículos que cumplen los criterios planteados.

<b>Base de datos</b>	<b>Cantidad de artículos</b>	<b>Promedio - Años</b>	<b>Factor de impacto</b>
<b>PubMed</b>	1	2017-2020	Q1
<b>Scielo</b>	100	2017-2020	Q1,Q2,Q3
<b>Google scholar</b>	125	2017-2021	Q1,Q2
<b>Redalyc</b>	26	2017-2020	Q1
<b>Elsevier</b>	10	2017-2020	Q1,Q2,Q3
<b>Medigraphic</b>	80	2017-2020	Q1,Q2
<b>Cochrane</b>	8	2017-2019	Q1,Q2,Q3
	<b>350</b>		

Posteriormente se llevó a cabo una minuciosa selección de la información obtenida en base al factor de impacto y beneficios comprobados del tratamiento con EGF obteniéndose en este segundo proceso 83 estudios que cumplieran a cabalidad con los criterios propuestos para la presente revisión y de los cuales se toma como base de metaanálisis para esta revisión 22 estudios relevantes mismos que se detallan en el (Anexo 1)

Este proceso de selección de la información de la información relevante y actualizada se desarrolló a través de la metodología de investigación PRISMA, por sus siglas en inglés *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* misma que fue declarada en el 2009 y actualizada en el 2020 y corresponde a un conjunto de pautas que pretenden facilitar a los autores la organización de las revisiones sistemáticas planteadas a través de un algoritmo de búsqueda (Urrutia, 2010) (Algoritmo 1).



**Figura 1.** Algoritmo PRISMA preparado por el autor.

## Resultados y discusión

A través de la revisión sistemática realizada en el presente trabajo se constató que la prevalencia de la Diabetes Mellitus en la población en general es alta, de igual manera dentro de la prevalencia de las úlceras de pie diabético acorde a la clasificación de Wagner dentro de los estudios analizados prevalecieron las úlceras grado II y III estando presentes hasta en un 26.78% de los pacientes incluidos en los metaanálisis utilizados en este trabajo en los cuales se reportan la clasificación de las úlceras, así como también el tipo de pie diabético neuro infeccioso fue el más prevalente (Tabla 3 y 4).

**Tabla 3.** Grado de clasificación de las úlceras de pie diabético (Acorde a Wagner).

Clasificación	Número de pacientes	Porcentaje
Grado I	177	5.17%
Grado II	439	12.82%
Grado III	478	13.96%
Grado IV	304	8.88%
Grado V	7	0.2%
No clasificadas	2019	58.97
<b>Total</b>	<b>3424</b>	<b>100%</b>

**Tabla 4:** Tipo de pie diabético que presentan los pacientes.

Tipo de Pie	Número de pacientes	Porcentaje
Neuro infeccioso	761	22.23%
Isquémico	234	6.83%
No Mencionado	2429	70.94%
<b>Total</b>	<b>3424</b>	<b>100%</b>

Respecto al grupo etario prevaleció el género femenino con un 84% de pacientes estudiados, y el rango de edad más frecuente correspondió de los 60 a 69 años respectivamente (Tabla 5 y 6).

**Tabla 5.** Distribución de los pacientes por edad.

Género	Número de pacientes	Porcentaje
Femenino	2876	84%
Masculino	548	16%
Otro	0	0%
<b>Total</b>	<b>3424</b>	<b>100%</b>

**Tabla 6.** Distribución de los pacientes por edad.

Edad (En años)	Número de pacientes	Porcentaje
Menores de 20	0	0%
20 – 29	7	0.2%
30 – 39	48	1.4%
40 - 49	279	8.15%
50 – 59	363	10.6%
60 - 69	464	13.55%
Mayores de 70	368	20.75%
Edad no mencionada	1895	55.34%
<b>Total</b>	<b>3424</b>	<b>100%</b>

En cuanto al uso de Heberprot como terapia única de las úlceras de pie diabético se obtuvo que funciona bien como monoterapia llegando a la curación total de las úlceras hasta en un 80% a su vez la vía de administración con mayor efectividad es la intralesional observándose esta en el 95% de los estudios incluidos en el presente trabajo.

**Tabla 7.** Incidencia de los efectos adversos más frecuentes tras la administración de Heberprot-P.

<b>Efectos Adversos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje sobre el total de pacientes</b>
Mareos	26	0.76%
Escalofríos	63	1.84%
Dolor y ardor en el sitio de inyección	152	4.44%
Reacciones leves	29	0.85%
Fiebre	26	0.76%
Otro	48	1.4%
Sin Reacciones	278	8.12%
No se reporta	2802	81.83%

Se reportaron pocas complicaciones con el uso de este fármaco como tratamiento para las úlceras de pie diabético, entre las reportadas predomina el dolor en el sitio de aplicación de la inyección, sin embargo, debido a la poca gravedad de las mismas y debido a que no se reportan fallecimientos por el uso del medicamento, no plantean mayor relevancia científica.

Finalmente, la recaída de las úlceras de pie diabético en pacientes sometidos a terapia de inyección intralesional de Heberprot P se reportan en 5 estudios, pero con un mínimo porcentaje, un 6% del total de pacientes incluidos en las diversas series de casos y metaanálisis incluidas en esta revisión.

## Discusión

La Diabetes Mellitus es una patología crónica altamente prevalente en la edad adulta llegando a causar la morbimortalidad de un cuarto de la población cada año como lo indican (Verdaguer, 2017) y (Trujillo, 2020) dentro de las múltiples complicaciones que causa esta enfermedad se encuentran las denominadas úlceras por pie diabético que como nos detalla (Camacho, 2018) no son más que la infección o destrucción de tejidos profundos asociada a neuropatía y/o enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores de las personas con diabetes, esta complicación es muy frecuente y causa un gran número de amputaciones a nivel mundial siendo causal de discapacidad cuando no se recibe un tratamiento adecuado y oportuno.

La mayor tasa de prevalencia de las úlceras por pie diabético se presentan en las mujeres como bien concluyen (Lara, 2019) y (Desten, 2020) y los grupos etarios con mayor prevalencia de esta entidad como lo plasman en sus estudios (Castañeira, 2020), (Del Sol, 2021) y (Fabelo, 2019) corresponden a los mayores de 50 años siendo el más predominante el rango de edad de 61 a 65 años.

El tratamiento con Heberprot P no es una terapéutica reciente, si bien es cierto su lanzamiento al mercado y primeros usos se remontan al año 2009 en Cuba no es hasta el año 2014 y 2015 que este empieza a ser

patentado y distribuido en otros países a nivel mundial, desde entonces se han realizado estudios que pretenden confirmar o desmentir la eficacia de este sobre el tratamiento de las úlceras por pie diabético, dentro de esto podemos destacar ciertos aspectos que toman vital relevancia uno de ellos es la vía de administración siendo definida la vía intralesional como la de mayor efectividad terapéutica como bien establecen (Hernández, 2017) y (Fiallo, 2020).

Respecto al número de días que se recomiendan para mejores resultados estos varían y no hay un consenso exacto sobre la duración adecuada del tratamiento sin embargo la evidencia es clara en establecer que mientras haya mejoría clínica y signos de revitalización se puede continuar con la administración del fármaco (Tesar et al., 2017; Catalá, 2018; González, 2019;).

La efectividad alcanzada acorde a los estudios revisados alcanza el 80% de recuperación total de úlceras de pie diabético principalmente úlceras grado 2 y 3 (Cho et al., 2022; Martínez y Gálvez, 2020;).

La relación costo beneficio del tratamiento de las úlceras de pie diabético con Heberprot P está altamente justificada y se evidencia un beneficio mayor al que muchos otros medicamentos o terapias pueden ofrecer a largo y corto plazo, por lo tanto, en relación a sus resultados el costo es inferior a tratamientos que requieren mayor duración y gastos (Mesa et al., 2018).

Los efectos adversos y complicaciones reportadas han sido mínimas y no plantean mayor importancia científica para el presente trabajo (Trujillo, 2017).

Finalmente, la tasa de recidiva de pacientes con úlceras de pie diabético tratados con Heberprot P es muy inferior a las obtenidas con otros tratamientos tal como lo demuestra (Castañeira, 2020) en su estudio en el cual de 841 pacientes tratados con Heberprot P, la recidiva se dio en apenas 16 de ellos es decir el 1.9%.

## Conclusiones

Heberprot P es una terapéutica eficaz en las úlceras de pie diabético principalmente en aquellas grado II y III en la clasificación de Wagner, su vía de administración principal y más eficaz es la intralesional durante el tiempo que sea necesario siempre y cuando se observen signos de mejoría clínica durante los primeros días de tratamiento, su relación costo beneficio es adecuada, presenta muy pocos efectos adversos de los cuales ninguno pone en riesgo la vida del paciente y su tasa de recidiva es inferior a la de otros tratamientos para esta patología.

## Referencias

Camacho-Rodríguez, H., Guillen-Pérez, I. A., Roca-Campaña, J., Baldomero-Hernández, J. E., Tuero-Iglesias, Á. D., Galván-Cabrera, J. A., Rodríguez-Cordero, M., Palenzuela-Gardón, D. O., Berlanga-Acosta, J., & Novoa-Pérez, L. I. (2018). Heberprot-P's Effect on Gene Expression in Healing Diabetic Foot Ulcers. *MEDICC review*, 20(3), 10–14.

- Castañeira Jorge, E., & Febles Sanabria, R. Jesús. (2020). Recidiva de úlcera del pie en pacientes diabéticos tratados con Heberprot-P®. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular*, 21(2), e135. Epub 01 de agosto de 2020.
- Catalá Sardiñas, E., Albanes García, A., Sardiñas Díaz, I., García Cabrera, Y., & Pinillos Viera, P. A. (2018). Características de los diabéticos tratados con Heberprot-p® en el municipio de Colón. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular*, 19(1), 28-35.
- Cho, K. H., Kim, J. H., Nam, H. S., & Kang, D. J. (2022). Efficacy Comparison Study of Human Epidermal Growth Factor (EGF) between Heberprot-P® and Easyef® in Adult Zebrafish and Embryo under Presence or Absence Combination of Diabetic Condition and Hyperlipidemia to Mimic Elderly Patients. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 7(2), 45.
- Cuba. Organización Panamericana de la Salud. (2007). Heberprot-P. <https://www.paho.org/cub/dmdocuments/BIO%20CIGB%20Heberprot%20P.pdf>
- Del Sol Zerquera, A. C., Beltran Alonso, H., Perez Moré, C. A., & Fleites Del Sol, A. (2021). Heberprot-P una alternativa en la calidad de vida de los pacientes con Píe Diabético. (Ponencia). II coloquio virtual “Victoria Brú Sánchez”. La Habana, Cuba.
- Desten Ramos, A., Ramirez Moran, A. F., Grave de Peralta, R. S., & Wilson Chibás, F. M. (2020). Heberprot-P® en úlcera del pie diabético. Policlínico Universitario “Emilio Daudinot Bueno”. *Gaceta Médica Espirituana*, 22(3), 44-53. Epub 03 de diciembre de 2020.
- Fabelo Martinez, A., Figueroa Martinez, Alain., Valdés Perez, C., Perez Leonard, D., & Alvarez Lopez, A. (2019). Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular*, 20(1), 1-15.
- Fiallo Cobos, R., Gómez Leyva, B., & Díaz Armas, M. T. (2020). Heberprot-P®: efectividad terapéutica en pacientes con úlcera de pie diabético en Hospital General Docente de Chimborazo, Ecuador. *Correo Científico Médico*, 24(1), 100-116. Epub 01 de marzo de 2020.
- Gallardo Sánchez, Y., Rodríguez Noguera, Y., & García Mederos, Y. (2020). Impacto del Heberprot-P: su aplicabilidad en Granma durante el 2015. *MULTIMED*, 24(4).
- González Casanova, J., Machado Ortiz, F., & Casanova Moreno, M. (2019). Pie diabético: una puesta al día. *Universidad Médica Pinareña*, 15(1), 134-147.
- Hernández López, C. (2017). Estudio de los resultados obtenidos en la utilización del Heberprot-P. Área Yaguajay 2015-2016. (Ponencia). XVII Congreso de la Sociedad Cubana de Enfermería. La Habana, Cuba.

- Lara Calderín, G., Fernández Vidal, A. T., Geroy Fernández, A., Núñez Herrera, A., & Milián Lara, E. (2019). Resultados de la aplicación de Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético. *MediSur*, 17(5), 641-649. Epub 02 de octubre de 2019.
- Martínez Gálvez, I., & Rodríguez Rodríguez, Y. (2020). Úlcera del pie diabético tratado con Heberprot-p®. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul*, 21(1), e90. Epub 20 de mayo de 2020.
- Mesa Pérez, E. de J., Peregrino Callis, G., Rosell Valdenebro, L., & Fong Sorribe, R. (2018). Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. *MEDISAN*, 22(3), 223-233.
- Moore, Z., Ayngé, G. E., Carr, C. G., Horton, A. J., Jones, H. A., Murphy, N. S., Payne, M. R., McCarthy, C. H., & Murdoch, J. M. (2022). A Clinical Support App for routine wound management: reducing practice variation, improving clinician confidence and increasing formulary compliance. *International wound journal*, 19(5), 1263–1275.
- Rodríguez Rodríguez, Y., & Martínez Gálvez, I. (2018). Características del paciente con pie diabético no isquémico tratado con Heberprot-p®. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul*, 19(1), 36-45.
- Solís Licea, J., León Tabasco, I., & Fonseca Ochoa, O. (2015). Tratamiento del pie diabético en pacientes ancianos con Heberprot-P. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 38(4).
- Tesar, T., Szilberhorn, L., Nemeth, B., Nagy, B., Wawruch, M., & Kalo, Z. (2017). Cost-Utility Analysis of Heberprot-P as an Add-on Therapy to Good Wound Care for Patients in Slovakia with Advanced Diabetic Foot Ulcer. *Frontiers in pharmacology*, 8, 946.
- Trujillo Pedroza, P. M., George Arse, M., Ortega Sánchez, J. R. (2017) Complicación que se presenta en los pacientes al tratamiento con Heberprot-p en un área de salud. *Acta Medica del Centro*, 11(2), 44-52.
- Trujillo Pedroza, P. M., Mendoza Molina, A., Rivalta Morfa, M., George Arce, M., & Castellón Martínez, L. (2020). Caracterización clínica-demográfica y de eventos adversos durante el tratamiento con Heberprot-P. *Acta Médica del Centro*, 14(4), 517-529. Epub 31 de diciembre de 2020.
- Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507-511.
- Veith, A. P., Henderson, K., Spencer, A., Sligar, A. D., & Baker, A. B. (2019). Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 14(6), 97-125.
- Verdaguer Pérez, L., Muguercia Silva, J. L., Ayala Lafargue, D., Bertrán Bahades, J., & Estrada Ladoy, L. (2017). Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. *MEDISAN*, 21(8), 993-999.



**Anexo 1:** Lista de artículos elegidos para realizar el metaanálisis con su respectiva información y factor de impacto. (P\*: población).

Revista	Título	Tipo de estudio	P*	Resultados/ Conclusiones	Factor de impacto
<i>CORREO CIENTIFICO MÉDICO</i>	Heberprot-P®: efectividad terapéutica en pacientes con úlcera de pie diabético en Hospital General Docente de Chimborazo, Ecuador	Ensayo clínico no aleatorizado no controlado	51	El 70.5% de las úlceras grado II acorde a la clasificación de Wagner remitieron totalmente tras 24 infiltraciones con Heberprot p y un 27.5% remitió parcialmente.	Scielo Q1
<i>REVISTA CUBANA DE ANGIOLOGIA</i>	Características de los diabéticos tratados con Heberprot-p® en el municipio de Colón	Estudio descriptivo-retrospectivo	213	Predominaron las úlceras de grado 1 y 3 de la clasificación de Wagner. El 72,8 % logró una epitelización completa en menos de 40 días con la aplicación de Heberprot y el 12,2 % fue amputado.	Scielo Q1
<i>REVISTA CUBANA DE ANGIOLOGIA</i>	Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia	Estudio retrospectivo y descriptivo	100	Se encontró que los pacientes tratados con el Heberprot-p® y ozonoterapia tuvieron una buena respuesta al tratamiento (60,5 %), un tiempo de granulación entre 2 y 4 semanas (55,6 %) con predominio de la estadía hospitalaria de 11 a 21 días.	Medigraphic Q1
<i>MEDISUR</i>	Resultados de la aplicación de Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético	Estudio descriptivo prospectivo	41	Predominaron las pacientes femeninas (56,1 %); el grupo etario de 60-69 años (34,2 %) y la hipertensión arterial como enfermedad asociada (48,8 %); el 43,9 % tenía una evolución de la diabetes de 10-19 años; según clasificación Wagner predominó el grupo III con un 48,8 % y el II con un 31,7 %; se aplicaron de 5 a 9 dosis de Heberprot-P en el 43,5 %. El 78 % logró una cicatrización completa.	Google Scholar Q1
<i>MEDICC REVIEW</i>	Heberprot-P's Effect on Gene Expression in Healing Diabetic Foot Ulcers	Revisión Bibliográfica sistemática	156	After treatment, there was a statistically significant increase in expression of genes related to cell proliferation, angiogenesis and formation of extracellular matrix (PDGFB, CDK4, P21, TP53, ANGPT1, COL1A1, MMP2 and TIMP2). A significant decrease was observed in gene expression related to	PubMed Q1

Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético

				inflammatory processes and oxidative stress (NFkB1, TNFA and IL-1A).	
<i>FRONTIERS IN PHARMACOLOGY</i>	Cost-Utility Analysis of Heberprot-P as an Addition Therapy to Good Wound Care for Patients in Slovakia with Advanced Diabetic Foot Ulcer	Estudio probabilístico bajo el modelo de Markov	112	Based on the ICER threshold of €30,030 per quality-adjusted life year (QALY) recommended by the Slovak Ministry of Health, Heberprot-P therapy plus GWC is not a cost-effective alternative to GWC alone over a 10-year time horizon. The ICER increases if a longer time horizon is applied, as the incremental costs are similar, but the aggregated utility gain from avoided amputation is lower. Based on the sensitivity analysis, the utility multiplier for the health state “no ulcer after small amputation” had the most impact on the ICER; however, the model was robust to changes in all input parameters	PubMed Q2
<i>GERIATRICS</i>	Efficacy Comparison Study of Human Epidermal Growth Factor (EGF) between Heberprot-P® and Easyef® in Adult Zebrafish and Embryo under Presence or Absence Combination of Diabetic Condition and Hyperlipidemia to Mimic Elderly Patients	Estudio comparativo prospectivo	200	Heberprot-P75® and Easyef® displayed different fluorescence emission spectra. Easyef® showed greater redshift and smaller FI than Heberprot-P75®. Water exposure and microinjection into the embryo showed that Heberprot-P75® induced a greater developmental speed with a higher hatching ratio than the Easyef® group. The Heberprot-P75®-injected zebrafish showed the highest speed of tail fin regeneration and wound-healing effect in the presence or absence of diabetes with ND or HCD consumption. These results suggest that Heberprot-P75® and Easyef® showed significantly different tissue regeneration and wound healing activities.	PubMed Q2
<i>GACETA MEDICA ESPIRITUANA</i>	Heberprot-P® en úlcera del pie diabético. Policlínico Universitario “Emilio Daudinot Bueno”	Estudio de observación descriptivo	140	Predominó el grupo etario 65-74 años, el sexo femenino, la diabetes mellitus tipo 2, el hábito de fumar como factor de riesgo fundamental y con diagnóstico etiológico de la úlcera del pie diabético neuroinfeccioso y Wagner tipo 2. No se detectó en la mayoría de los	Scielo Q1

Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético

				pacientes alguna reacción adversa al aplicar el medicamento.	
<i>ACTA MEDICA DEL CENTRO</i>	Complicación que se presenta en los pacientes al tratamiento con heberprot-p en un área de salud	Estudio descriptivo de corte longitudinal	108	De la población estudio el 87% de los pacientes que llevaron tratamiento con heberprot-p tuvieron una evolución satisfactoria; de los pacientes con evolución no satisfactoria la principal complicación fue la infección local (100%); el 64,3% eran del sexo masculino y el 78,6% tenía edad mayor de 60 años, el 64,3% tenían más de 10 años de evolución de la diabetes y los factores de riesgo de mayor prevalencia fueron la hiperglucemia, el sobrepeso y la obesidad (o ambos), seguidos de la dislipidemia y la depresión, respectivamente.	Scielo Q1
<i>REVISTA CUBANA DE ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR</i>	Úlcera del pie diabético tratado con Heberprot-p®	Estudio descriptivo retrospectivo	312	El 79,7 % de los casos tenían 50 años o más; predominaron los hombres con el 63,4 % y presentaron diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 el 93,6 %. El 35 % de las úlceras se encontraban en el grado 3 de la clasificación de Wagner y el rango de dosis utilizado con más frecuencia fue de 5 a 10 administraciones. Se observó daño vascular en el 23,8 %, con la cicatrización total del 76,6 % y solo se amputaron el 8,9 %.	Medigraphic Q1
<i>MEDISAN</i>	Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético	Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo	65	En la casuística predominaron los pacientes de 60-69 años y el sexo masculino, además de la hipertensión arterial, la obesidad y el hábito de fumar como factores de riesgo de mayor incidencia, así como el pie diabético neuroinfeccioso de grado 2, según la clasificación de Mc Cook. Finalmente, con la aplicación de este medicamento se logró el cierre total de la lesión en la mayoría de los afectados (76,9%) y no ocurrieron efectos adversos.	Redalyc Q1

Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético

<p><i>MEDISAN</i></p>	<p>Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético</p>	<p>Estudio descriptivo y transversal</p>	<p>56</p>	<p>Se concluyó que, a pesar del costo elevado que representa la aplicación del novedoso tratamiento (HEBERPROT), constituyó un beneficio significativo para los afectados, puesto que se evitó la aplicación de técnicas quirúrgicas costosas y las amputaciones; además, favoreció una mejor calidad de vida, se extendió la vida socialmente útil, disminuyeron los problemas desde el punto de vista social y una alta erogación de gastos en asistencia social.</p>	<p>Redalyc Q2</p>
<p><i>REVISTA CUBANA DE ANGIOLOGIA</i></p>	<p>Características del paciente con pie diabético no isquémico tratado con Heberprot-p®</p>	<p>Estudio descriptivo retrospectivo</p>	<p>151</p>	<p>Se encontró que el 49,7 % de los pacientes eran mayores de 60 años el 59,6 % hombres y el 92 % padecía de diabetes mellitus de tipo 2. La localización de la lesión fue más frecuente en los dedos de los pies (33,8 %). El 21,1 % tuvo alguna reacción adversa donde la más frecuente fueron los escalofríos. Los grados de Wagner que más casos presentaron fueron el 2 (31,1 %) y el 3 (32,4 %); las lesiones cicatrizaron en el 84,1 % y se amputó el 2,6 % del total de pacientes.</p>	<p>Google Scholar Q2</p>
<p><i>ACTA MEDICA DEL CENTRO</i></p>	<p>Caracterización clínica-demográfica y de eventos adversos durante el tratamiento con Heberprot-P</p>	<p>Estudio Longitudinal</p>	<p>104</p>	<p>Predominaron las féminas y los pacientes con más de 60 años (67,31%). Prevalcieron, según la clasificación de Wagner para la úlcera de pie diabético, el grado 1 (73,08%), y según la etiopatogenia, los pacientes con pie neuroinfeccioso (58,65%). Se apreció una efectividad total del 90,38% al tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron el ardor, el dolor y la cefalea. Predominaron los eventos adversos dependientes del modo de administración y del producto en sí (ardor y dolor), en su mayoría de intensidad leve y causalidad definida.</p>	<p>Google Scholar Q1</p>
<p><i>SCIELO</i></p>	<p>Heberprot P una alternativa en la calidad de vida de los pacientes con pie diabético</p>	<p>Estudio descriptivo observacional</p>	<p>62</p>	<p>Los principales resultados fueron: el grupo etario de 50 a 59 años fue el más representativo del sexo femenino, predominó Píe Diabético Isquémico con una efectividad en el proceso de granulación con tejido</p>	<p>Scielo Q2</p>

Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético

		de corte transversal		efectivo viable, con la aplicación entre 5-15 dosis de Heberprot-P	
<i>ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS</i>	Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing	Revisión sistemática	84	Concluye que el Heberprot P es superior en su capacidad para inducir la angiogénesis y mejorar la revitalización de las heridas coincidentes con úlceras por pie diabético	Elsevier Q2
<i>DIALNET</i>	Pie Diabético: Una puesta al día	Revisión bibliográfica	55	El Heberprot P es una terapéutica útil y eficaz en cualquier grado de úlcera de pie diabético sin embargo presenta su mayor nivel de acción en las úlceras grado II y III con un 80% de efectividad	Scielo Q2
<i>REVISTA ELECTRONICA DR. ZOILO MARINELLO</i>	Tratamiento del pie diabético en pacientes ancianos con Heberprot-P	Estudio clínico observacional y descriptivo	58	En los resultados del tratamiento, según la clasificación de Wagner, se destacó que los pacientes con úlcera de grado III y IV obtuvieron resultados satisfactorios. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes presentadas en estos pacientes, fueron pocas y no llevaron a la suspensión del tratamiento en ningún paciente	Medigraphic Q2
<i>REVISTA CUBANA DE ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR</i>	Recidiva de úlcera del pie en pacientes diabéticos tratados con Heberprot-P®	Investigación descriptiva-retrospectiva.	50	El grupo de edades 61-75 años y los diabéticos de tipo 2 fueron los más afectados, y no existieron diferencias entre ambos sexos. El pie diabético neuropático con una severidad Wagner 2 se manifestó con mayor frecuencia. Asimismo, a partir de la primera lesión y la recidiva se observó un gran número de pacientes con la enfermedad entre las 13 y 16 semanas, y al 56,2 % de estos se les administró, durante la primera lesión, de 6 a 12 dosis de Heberprot-P. El cierre total de la lesión en el desenlace fue lo más encontrado en la población de estudio, y el 1,9 % de los pacientes tratados presentó una recidiva de esta.	Scielo Q2
<i>Revista medica científica</i>	Estudio de los resultados obtenidos en la utilización del	Estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal	57	Entre los hallazgos principales tenemos que el 12.7 % estaban entre los 60-69 años de edad, el sexo masculino predominó sobre el femenino con un 50 %, el antecedente patológico que más prevaleció fue la	Cochrane Q1

Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético

	Heberprot P Area Yaguajay 2015 – 2016			insuficiencia venosa y fueron amputados en el primer período previo al tratamiento 2 pacientes para un 6.4 %, y posterior al tratamiento 1 amputación en cada período.	
<i>WILEY ONLINE LIBRARY</i>	A Clinical Support App for routine wound management: reducing practice variation, improving clinician confidence and increasing formulary compliance	Estudio clínico observacional	100	This real-world pilot shows the positive impact of the CSA, and the improvements that can be potentially realised via reduction in practice variation, improvement in clinician confidence when managing wounds and increasing compliance to product formulary. The impact of the CSA on clinical and economic outcomes was not a component of this pilot, however, future research should explore the impact.	PubMed Q2
<i>Multimed. Revista Médica. Granma</i>	Impacto del Heberprot-P: su aplicabilidad en Granma durante el 2015	Investigación observacional, descriptiva y retrospectiva	1195	Existe morosidad en la pesquisa de las UPD por los equipos básicos de salud, disminuyeron sustantivamente las amputaciones realizadas y las úlceras complejas atendidas en los escenarios de salud.	Scielo Q2