

Factor de crecimiento epidérmico recombinante humano en el tratamiento de la úlcera de pie diabético

Pablo Orellano^{1*} , Lorena Irastorza² , Lucia Introini¹ , Wendy Torre¹ 

¹Unidad de Pie Diabético, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

²Servicio de Endocrinología, Unidad de Pie Diabético, Hospital Regional Mercedes, Soriano, Montevideo, Uruguay

Fecha de recepción: 9-5-2024

Fecha de aceptación: 26-9-2024

*Correspondencia: Pablo Orellano. porellanoc@gmail.com

Resumen

La herida del pie diabético es una complicación común y su tratamiento, una tarea desafiante. Alteraciones moleculares complejas generan disfunción celular de citoquinas y factores de crecimiento que retrasan la cicatrización de la úlcera. El factor de crecimiento epidérmico (FCE) juega un papel relevante; sin embargo, su biodisponibilidad está alterada. La investigación clínica sugiere que la aplicación de FCE recombinante humano (rhFCE) como adyuvante al tratamiento estándar puede lograr la curación parcial o completa y prevenir complicaciones.

Objetivo: Comunicar los resultados del tratamiento de la úlcera de pie diabético con rhFCE en 5 pacientes asistidos en la Unidad de Pie del Hospital Público.

Material y método: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los registros ambulatorios de pacientes diabéticos mayores de 18 años, con úlceras neuroisquémicas de al menos 4 semanas de retraso en la cicatrización, tratados con rhFCE intradérmico entre junio y diciembre del 2022. Fueron tratados 3 pacientes masculinos y 2 femeninos, con una media de edad de 57,8 años, con úlceras clasificadas como Texas IIA IIC y IIIA, IIIC, cuyo diámetro inicial fue de 38 cm². Se realizó una media de 8 aplicaciones por paciente del rhFCE durante un promedio de 32 días.

Resultado: A las 8 semanas, el diámetro medio de la lesión se redujo a 8,2 cm², con un porcentaje de reducción medio del 89%. El cierre total de la lesión se logró en los 5 pacientes, en 4 de ellos en ese período. Como efecto secundario, 3 pacientes presentaron dolor y 2, escalofríos. No hubo recidivas luego de un año de seguimiento pos cicatrización.

Conclusión: La aplicación del rhFCE en 5 pacientes con úlceras neuroisquémicas fue segura y logró la reparación tisular efectiva completa en 4 de ellos en el período de 8 semanas.

Palabras clave: Pie diabético. Factor de crecimiento epidérmico recombinante humano. Heberprot-P. Úlcera de pie diabético. Cicatrización de heridas.

Introducción

La diabetes cuenta entre sus complicaciones más temidas a la úlcera de pie diabético (UPD), la cual contribuye con el 80 % de todas las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores a nivel mundial¹. Los factores de crecimiento (FC) desempeñan un papel fundamental al inicio y durante las diferentes fases

de la cicatrización. Factores como el FCE, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el factor de crecimiento plaquetario (PDGF), el factor de crecimiento fibroblasto básico (FGF), el factor de crecimiento celular epitelial (ECGF), el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleuquina 6 (IL-6) están

notablemente disminuidos. Esto provoca un desbalance entre la formación y la degradación de la matriz extracelular (MEC) en un contexto caracterizado por un exceso de citoquinas inflamatorias, especies reactivas de oxígeno, productos avanzados de glicación, proteasas de la matriz extracelular y una biopelícula poli microbiana. La senescencia celular y la disfunción molecular promueven una úlcera crónica^{2,3}, donde la reducción del FCE, y el descenso de la actividad tirosina quinasa de su receptor específico, el *Epidermal Growth Factor Receptor* (FCER), juega un papel preponderante⁴.

Los niveles de FCE en plasma no son detectables, pero las plaquetas contienen niveles mesurables. Después de la coagulación, las concentraciones de FCE son suficientes para inducir mitosis y migración celular. Regula el crecimiento, la diferenciación y el metabolismo de varias células, sirviendo como un mitógeno y quimioatrayente para neutrófilos y monocitos, estimulando la migración de fibroblastos y permitiendo la síntesis y depósito de colágeno. A su vez, logra efectos antiinflamatorios, con beneficio para controlar la respuesta inflamatoria excesiva presente en las UPD. De igual forma, estimula la producción de células endoteliales y epiteliales⁵.

Los tratamientos tradicionales de la UPD incluyen el control de la glucosa en sangre, el tratamiento de la infección e insuficiencia vascular, la eliminación del tejido muerto y el uso de apósitos y vendajes especiales. Sin embargo, la cicatrización de estas úlceras puede ser un proceso largo y costoso. Implementar nuevas tecnologías para facilitar la cicatrización requiere de un respaldo de pruebas con alta calidad de evidencia sobre su eficacia y coste-efectividad. En este sentido, el Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético⁶ (IWGDF) recomienda como tratamientos complementarios el uso de apósitos de octasulfato de sacarosa, terapias de presión negativa para heridas quirúrgicas, el uso de productos derivados de la placenta, parches autólogos de leucocitos/plaquetas/fibrina, el uso de oxigenoterapia tópica y oxígeno hiperbárico. Las terapias con FC como tratamiento complementario no han sido recomendadas, si bien su utilización en entornos clínicos de investigación ha mostrado datos alentadores en la mejora de la cicatrización⁷. El impacto del uso de FCE sobre el riesgo de amputación, en comparación con cualquier otro factor de crecimiento, placebo o atención estándar, no ha mostrado diferencias significativas. Sin embargo, la cicatrización completa de las úlceras ocurre con mayor probabilidad y en menor tiempo⁸. El FCE está clínicamente disponible, en formulaciones para aplicación intralesional y tópica. Los resultados de estudios clínicos han sido prometedores, mostrando una aceleración en el proceso de cicatrización y reducción de estancia hospitalaria⁹⁻¹³. El rhFCE, fue desarrollado por el Centro de Ingeniería

Genética y Biotecnología de Cuba, aprobado para su uso en el año 2006¹⁴ y luego registrado en países de Latinoamérica, Euro Asia y África. No ha sido registrado en agencias internacionales como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) ni en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En Uruguay, el rhFCE (Heberprot-P) está disponible en el Formulario Terapéutico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública desde el año 2009.

Nuestro objetivo es comunicar la experiencia obtenida con uso de rhFCE como tratamiento complementario de la UPD en la Unidad de Pie del Hospital Público.

Utilizamos como variables de respuesta al tratamiento el porcentaje de reducción del área de la úlcera en un plazo de 8 semanas y el cierre total de la lesión. También se valoraron los efectos adversos.

Material y métodos

Estudio observacional de vida real, descriptivo, retrospectivo. Se recabaron datos del registro de la historia clínica protocolizada de 5 pacientes diabéticos mayores de 18 años con úlceras neuroisquémicas del pie de al menos 4 semanas de evolución, con un diámetro mayor a 1 cm², tratadas con rhFCE intradérmico entre junio y diciembre de 2022.

Se obtuvo información sobre: demografía, antecedentes del control glucémico, comorbilidades, características de la lesión y variables relacionadas al resultado del uso del fármaco, tales como: área de la úlcera pre y post tratamiento, porcentaje de reducción del área de la lesión, cierre de la úlcera, efectos secundarios, número de aplicaciones, días de tratamiento.

Previo al uso de rhFCE, se evaluó y trató la perfusión vascular y cualquier proceso infeccioso. Todos los pacientes recibieron además un cuidado estándar de la úlcera basado en: lavado con suero salino al 0,9% (SF), desbridado con bisturí y retiro del tejido desvitalizado, cura con gasa embebida en SF y apósito de gasa.

Una vez que el paciente dio su consentimiento informado autorizando el tratamiento, el producto se aplicó de forma intradérmica posterior al desbridado de la herida. Se aplicaron 75 µg de rhFCE (reconstituidos en 4 cc de agua destilada) con una jeringa de 5 cc, en el contorno interno de la lesión y fondo de la herida para asegurar una distribución uniforme, cambiando la aguja (N°26 G x 1/2) para cada punción. Finalmente, se colocó una gasa embebida con SF y se realizó una compactación suave con apósito de gasa para absorber cualquier descarga. En domicilio, se realizó curaciones diarias con SF.

El rhFCE se aplicó semanalmente; su frecuencia fue determinada por el médico tratante, según la condición

clínica de la herida (área, profundidad) y las comorbilidades del paciente (cardiopatía, insuficiencia renal) (ver tablas 1 y 2, gráfico 2). La fase de tratamiento comprendió desde la primera administración del rhFCE el día uno y finalizó cuando ocurrió el cierre de la lesión, una úlcera $\leq 1 \text{ cm}^2$ o reducción del área mayor al 75%, con un tejido de granulación efectivo definido como: presencia de formaciones granulares miliares rojizas, difusas, dispersas y lustrosas que sangran con facilidad después de la manipulación. La presencia del tejido epitelial sin secreción cubriendo la úlcera constituyó una curación completa. Los controles de la herida fueron semanales, midiendo el área de la úlcera con un calibre. El porcentaje de reducción del área se calculó con la fórmula: $(\text{diámetro inicial} - \text{diámetro final}) / \text{diámetro inicial} \times 100$. Luego de finalizado el tratamiento los pacientes continuaron en control cada 3 meses durante un año, evaluando posibles recidivas.

Los datos recopilados se analizaron con el software JMP Trial 18.0.1 (análisis de datos) Inc. 2024, versión 18.01. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas se aplicó estadística descriptiva, medidas de resumen central y de dispersión (media, desviación estándar e intervalos de confianza con 95% de confiabilidad) con el método binomial.

Se aplicó rhFCE a 4 pacientes con DM2 y 1 con DM1. Predominó el sexo masculino (3/5). La media de edad fue de 57,8 años (DE: 13,9; rango: 40 a 75 años). Dos pacientes presentaron como comorbilidades cardiopatía isquémica estable e IRC, uno de ellos estaba en tratamiento dialítico. El control glucémico mostró una media de HbA1c de 7,8% (DE: 0,8; rango: 6,7 – 8,8). Según la etiología de la lesión, se presentaron 3 úlceras secundarias a amputación y 4 úlceras por presión (1 paciente presentó 3 lesiones simultáneas, **figura 1, paciente 3**).

Las úlceras se caracterizaron según la clasificación de Texas¹⁵ como: II A (2 pacientes), IIIA (1 paciente), IIC (1 paciente), IIIC (1 paciente). Estas presentaban una media de retraso en la cicatrización de 90 días (DE: 63,6) antes del inicio del tratamiento. Las características de los pacientes se describen en la **tabla 1**.

Resultados

La media del área inicial para todos los pacientes fue de 38 cm^2 , (DE: 25,1; rango: 8-80). Al final de las 8 semanas, la media del área fue de $8,2 \text{ cm}^2$ (DE: 15; rango: 40) (**Tabla 2**). En la valoración del resultado, observamos una media de reducción del área de la lesión del 54,4% (DE: 23,3; rango: 25-97) a las 4 semanas, y del 89% (DE: 19,5; rango: 50-100) a las 8 semanas (**Gráfico 1 A-B**). Finalmente, la cicatrización completa ocurrió en los 4 pacientes en un promedio de 56 a

60 días, y en 1 paciente a los 6 meses. Este último paciente logró un tejido de granulación efectivo con una reducción del 50% del área de una lesión neuroisquémica de 80 cm^2 , y recibió 1 aplicación semanal debido a su condición de IRC en hemodiálisis. (**Figura 1, paciente 4**). La respuesta clínica evolutiva de todos los pacientes se muestra en la **figura 1**.

De acuerdo a la posología del producto, el rhFCE se indica hasta un máximo de 24 aplicaciones, con una media de 10 a 12 aplicaciones. En nuestra observación, se realizó una media de 8 aplicaciones (DE: 3,2; rango: 3-11) por paciente durante un promedio de 32,2 días (rango: 21-49) de tratamiento (**Tabla 2**). Los pacientes 4 y 5 recibieron 1 aplicación semanal en tres ocasiones; en un caso, por su condición de IRC (en hemodiálisis), y en el otro, el reposicionamiento de un colgajo de piel tras la granulación del lecho aceleró el proceso de cicatrización (**Figura 1**).

Como efectos secundarios, se documentó dolor en el sitio de punción de breve duración durante la aplicación del producto en 3 pacientes, y escalofríos en 2 de ellos. En resumen, la epitelización ocurrió en 6 de las 7 úlceras luego de 8 semanas de iniciado el tratamiento. Posteriormente, el seguimiento se realizó cada 3 meses durante un año, sin que se presentaran recidivas.

Discusión

La selección de una estrategia de cicatrización adecuada es prioritaria para el éxito; esta debería promover un cierre rápido y completo de la lesión, lo que contribuye a disminuir el tiempo de úlcera abierta y, con ello, la posibilidad de complicaciones. El complejo activado FCE-FCER promueve cambios génicos, con una respuesta bioquímica celular que regula la inflamación, la proliferación fibroblástica, la migración celular, la angiogénesis y la contracción de la herida, sugiriendo que es una estrategia útil para la curación de heridas^{16,8,17}.

La implementación del uso de rhFCE en nuestros pacientes logró, a las 8 semanas, una respuesta efectiva con porcentaje de reducción del área de la lesión del 89%, y luego un cierre total de la úlcera en 4 de ellos (**Figura 1**). Cabe destacar que las úlceras tratadas fueron neuropáticas e isquémicas de grados II y III según la clasificación de Texas, con más de 30 cm^2 de área promedio. Fueron necesarias 8 aplicaciones promedio por paciente, en un tiempo medio de 32 días, sin que se registraran eventos adversos significativos (**Tabla 2, Gráfico 2**). Las diferentes características de los pacientes y de las úlceras influyeron en la cicatrización; sin embargo, la respuesta fue homogénea y se logró tejido de granulación con reducción del área en un promedio de 4 semanas, seguido de la cicatrización en la mayoría de los casos a las 8 semanas



Figura 1. Pacientes representativos. Evolución clínica.

1. Masculino. 43 años. DM1. Amputación en rayo de hallux. Epitelización.

2. Masculino. 72 años. Cardiopatía isquémica estable e IRC. Epitelización.

3. Masculino. 43 años. Tres lesiones simultáneas. Epitelización.

4. Femenino. 62 años. Hemodiálisis. Reducción del área 50%. Epitelización al sexto mes.

5. Femenino. 69 años. Reposicionamiento del colgajo. Epitelización.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Paciente	Sexo	Edad (años)	HbA1c (%)	Texas ¹⁵	Retraso de cicatrización (días)	Úlcera etiología
1	M	43	8	IIIA	90	UQ
2	M	72	9	IIC	180	UQ
3	M	42	7,5	IIA	30	UP
4	F	62	7	IIIC	120	UQ
5	F	69	8	IIA	30	UP
̄x		57,8; DE:13,9	7,8; DE:0.8		90; DE:63,6	

HbA1c: hemoglobina glicosilada. Texas: Clasificación de Texas¹⁵. UQ: úlcera quirúrgica. UP úlcera por presión. ̄x: media.

Tabla 2. Porcentaje de reducción del área de la úlcera luego del tratamiento con rhFCE.

Paciente	Área (cm²) Inicial	Final	Porcentaje de reducción del área %	Número de aplicaciones	Duración del tratamiento (días)
1	32	1	95	11	42
2	50	0	100	9	49
3	8	0	100	8	28
4	80	40	50	3	21
5	20	0	100	3	21
̄x	38; ±25,1	8,2; ±15	89; DE:19,5	8; DE 3,2	32,2; DE: 11,3

̄x: media.

(Gráfico 1, Figura 1). Aun en el paciente cuya cicatrización completa ocurrió posterior al periodo de tratamiento, se obtuvieron mejoras significativas en la granulación a las 8 semanas (Figura 1, paciente 4). No se presentaron recidivas durante más de un año en el seguimiento de estos pacientes. La observación realizada sobre la respuesta al rhFCE en esta experiencia se alinea con aquellos trabajos que informan la ocurrencia de una cicatrización total en plazos similares^{18,19} y cuya efectividad se mantiene con diferentes dosis de rhFCE²⁰. Es importante tener en cuenta que tres de los cinco pacientes experimentaron efectos colaterales. Aunque fueron efectos relativamente leves en comparación con el beneficio de la cicatrización, la gestión de los mismos garantiza la comodidad y seguridad de los pacientes²¹. La respuesta al rhFCE es mayor si se aplica en la matriz extracelular profunda de la herida, pero el dolor en el lugar de la inyección es una queja común²². Reportes de vigilancia activa de la administración de factor de hrFCE confirman el perfil clínico beneficioso y seguro del tratamiento²¹. Aun siendo el FCE un potente

mitógeno, el tratamiento no ha mostrado transformaciones malignas en las células^{16,23}. Junto a medidas de cuidado local, el uso de rhFCE podría promover un perfil de cicatrización beneficioso con impacto positivo en la prevención de futuras úlceras. Diversas publicaciones refieren un 5% de recaídas por año con el uso de rhFCE²⁰, y en úlceras postquirúrgicas se ha reportado una tasa de recurrencia menor cuando se aplica el rhFCE²⁴. Los costos del uso de nuevas tecnologías en cicatrización puede significar una dificultad a la hora de su implementación; sin embargo, los estudios señalan que acortar el tiempo de la úlcera abierta siempre es eficiente, ofreciendo la posibilidad de cicatrización y una mejora en la calidad de vida de los pacientes²⁵⁻²⁸. En la Unidad de Pie, los estudios de costos del tratamiento de la UPD muestran una carga económica notable, con un gasto promedio de 8.799 dólares por paciente (2022) para un periodo de úlcera tratada de 12 semanas²⁹. Si bien esta observación muestra resultados prometedores en nuestros pacientes, la misma se ve limitada

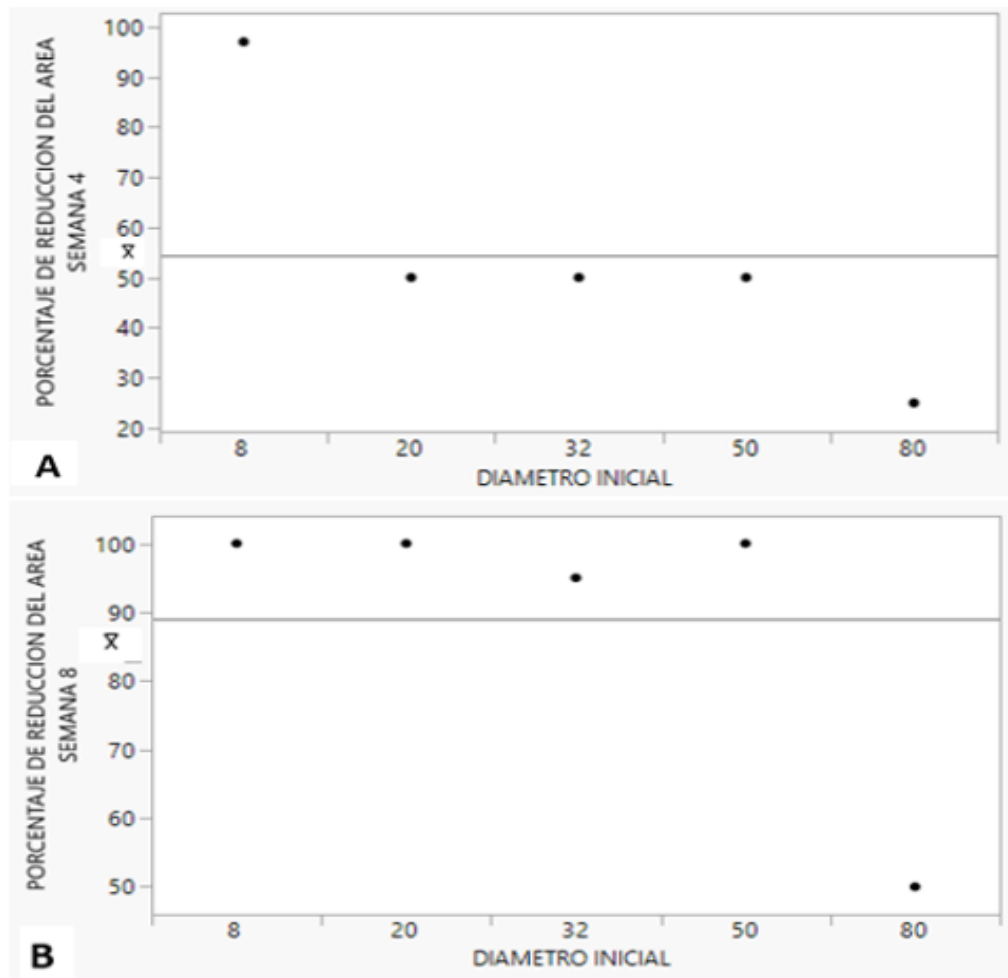


Gráfico 1. Análisis univariante de porcentaje de reducción del área con respecto al diámetro inicial.

A: semana 4. $\bar{x}$: media 54,4% $\pm$ 19,5.

B: semana 8. $\bar{x}$: media 89% $\pm$ 23,3.

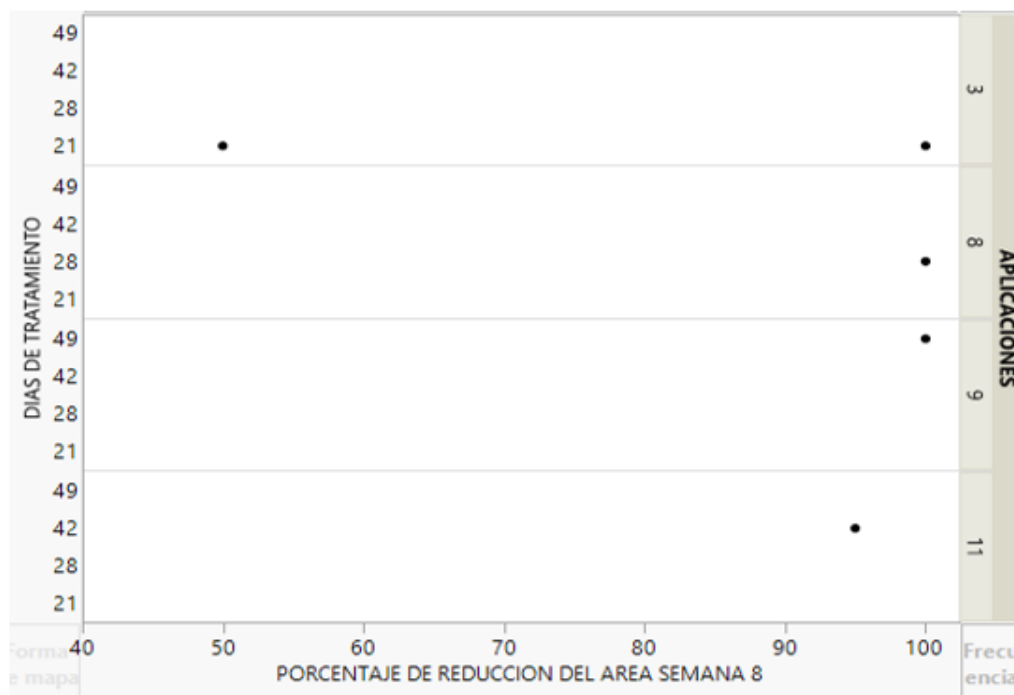


Gráfico 2. Porcentaje de reducción del área en la semana 8 vs número de aplicaciones -días de tratamiento.

Número de aplicaciones: M: 8; $\pm$ 3,2. Días de tratamiento: M: 32,2 (R 21-49).

por el número pequeño de pacientes y por tratarse de un análisis retrospectivo, sin grupo control.

Conclusión

La aplicación del rhFCE en 5 pacientes con úlceras neuroisquémicas fue segura y logró la reparación tisular completa y efectiva en 4 de ellos en un periodo de 8 semanas.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de interés

Los viales de factor de crecimiento epidérmico recombinante humano fueron subvencionados por el Laboratorio Libra.

Responsabilidades éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. Además, se cuenta con el consentimiento informado de los pacientes para la divulgación de imágenes.

Contribución de los autores

Pablo Orellano: Concepción, diseño, ejecución, recolección de datos, redacción.

Lucia Introini: Concepción, ejecución, recolección de datos, revisión crítica.

Lorena Irastorza: Concepción, ejecución, recolección de datos, revisión crítica.

Wendy Torre: Concepción, ejecución, recolección de datos, revisión crítica.

Aprobado por el Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay.

Referencias

1. Piaggese A, Apelqvist J. The diabetic foot syndrome. Piaggese A, Apelqvist J, editors. Pisa, Lund: Karger; 2018.
2. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes* 2015; 6(1):37-53.
3. Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomed Pharmacother* 2019; 112(108615):108615. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108615>.
4. Portero-Otín M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Ruíz MC, Prat J, Salvayre R, et al. Advanced glycation end product precursors impair epidermal growth factor receptor signaling. *Diabetes* 2002; 51(5):1535-42. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1535>.
5. Zhang J, Hu W, Diao Q, Wang Z, Miao J, Chen X, et al. Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and

- the underlying mechanisms. *Exp Ther Med* 2019; 17(3):1643-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7133>.
6. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3):e3657. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3657>.
7. Orellano P, Torres Negreira M, Colombo A, Lamela N, Saliwonczyk D, Berro M, et al. Experiencia con el uso de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *Rev Med Urug* 2021; 37(3):e201.
8. Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane database Syst Rev* 2015; 10(10):CD008548. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008548.pub2>
9. Han S-K. Innovations and advances in wound healing. [internet] 2.ª ed. Heidelberg, Berlin: Springer; 2016. 201-13 p.
10. Yang S, Geng Z, Ma K, Sun X, Fu X. Efficacy of topical recombinant human epidermal growth factor for treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Low Extrem Wounds* 2016; 15(2):120-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1534734616645444>.
11. Bui TQ, Bui QVP, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Rumbus Z, et al. Epidermal growth factor is effective in the treatment of diabetic foot ulcers: Meta-analysis and systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(14):2584. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16142584>.
12. Rahim F, Yan X, Shah JA, Bibi N, Khan ZU, Nawaz S, et al. Epidermal growth factor outperforms placebo in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis. *F1000Res* 2022; 11:773. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.121712.2>.
13. Zheng S-Y, Wan X-X, Kambey PA, Luo Y, Hu X-M, Liu Y-F, et al. Therapeutic role of growth factors in treating diabetic wound. *World J Diabetes* 2023; 14(4):364-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v14.i4.364>.
14. Berlanga J. Heberprot-P: experimental background and pharmacological bases. *Biotechnol Apl* 2010; 27(2):88-94.
15. Armstrong D, 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.
16. Esquirol J, Herrero E. Factor de crecimiento epidérmico, innovación y seguridad. *Med Clin* 2015; 145(7):305-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.012>.
17. Camacho H, Guillen IA, Roca J, Balamero JE, Tuero AD, Galván JA, et al. Heberprot-P's effect on gene expression in healing diabetic foot ulcers. *MEDICC Rev* 2018; 20(3):10-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.37757/MR2018.V20.N3.4>.
18. Çetinkaya Ö, 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.
19. Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, García-Iglesias E, González-Díaz O, Del Río-Martín A, Year IB, 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* 2013; 36(2):210-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1323>.
20. Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, Díaz OG, Savigne W, Sancho-Soutelo N, Rivero-Fernández F, et al. Intra-lesional injection of recombinant human epidermal growth factor promote in advance diabetic foot ulcers multicenter, randomized, placebo-controlled, double blind study. *Int Wound J* 2009; 6(6):432-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-481x.2009.00641.x>.
21. Yera IB, Alonso L, Valenzuela CM, Tuero AD, Moreira M, Marrero I, et al. Active post-marketing surveillance of the intralesional administration of human recombinant epidermal growth factor

- in diabetic foot ulcers. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14(1):44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/2050-6511-14-44>.
22. Prats PA, Duconge J, Valenzuela C, Berlanga J, Edrosa CR, Fernández-Sánchez E. Disposition and receptor-site binding of (125)I-EGF after topical administration to skin wounds. *Biopharm Drug Dispos* 2002; 23(2):67–76.
 23. Barboza L. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de HEBERPROT 75 mcg, y su lugar en la terapéutica?. Centro de Información de Medicamentos. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Universidad de la República. Disponible en: https://www.cimuruguay.hc.edu.uy/images/12_Heberprot_.pdf [consulta: 12 de enero 2022].
 24. García H, Febles SR, Acosta CL, Moliner M. Combination of the curative surgical treatment and Heberprot- P® in the neuropathic ulceration of the forefoot. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular* 2015; 16(2):125-38.
 25. Tesar T, Szilberhorn L, Nemeth B, Nagy B, Wawruch M, Kalo Z. Cost-utility analysis of Heberprot-P as an add-on therapy to good wound care for patients in Slovakia with advanced diabetic foot ulcer. *Front Pharmacol* 2017; 8:946. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00946>.
 26. Romero M, Roa C, Alfonso P, Acero G, Huérfano L, Vivas-Consuelo D. Cost-effectiveness analysis of the human recombinant epidermal growth factor in the management of patients with diabetic foot ulcers. *Diabet Foot Ankle* 2018; 9(1):1480249. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/2000625X.2018.1480249>.
 27. Acosta-Reyes MR, López A, Álvarez O, González AM, Acosta AG. Evaluación económica del uso de factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (FCErh) en población mexicana con pie diabético en el Sector Salud. *Rev Hosp Jua Mex* 2014; 81(3):147-53.
 28. Skrepnek GH, Mills JL, Armstrong DG. Foot-in-wallet disease: tripped up by “cost-saving” reductions?. *Diabetes Care* 2014; 37(9):e196-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-0079>.
 29. Orellano P, Sánchez L, Introini L, Torre W, Torres Negreira M, Cabrera M, et al. Costos directos en el tratamiento del pie diabético Unidad de Pie Diabético. Hospital de Clínicas. Universidad de la República. *Rev Med Urug* 2023; 39(4):e202. Disponible en: <https://doi.org/10.29193/RMU.39.4.2>.

Recombinant human epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers

Abstract

Diabetic foot wounds are a common complication, and their treatment is a challenging task. Complex molecular alterations cause cellular dysfunction of cytokines and growth factors, which delay ulcer healing. Epidermal growth factor (EGF) plays a relevant role; however, its bioavailability is altered. Clinical research suggests that the application of recombinant human EGF (rhEGF) as an adjunct to standard treatment can achieve partial or complete healing and prevent complications.

Objective: To communicate the results of diabetic foot ulcer treatment with rhEGF in 5 patients attended at the Foot Unit of the Public Hospital.

Material and method: An observational, descriptive, and retrospective study of outpatient records of diabetic patients over 18 years of age, with neuroischemic ulcers that had been delayed in healing for at least 4 weeks, treated with intradermal rhEGF between June and December 2022. Three male and two female patients were treated, with an average age of 57,8 years, with ulcers classified as Texas IIA, IIC, IIIA, and IIIC, with an initial diameter of 38 cm². An average of 8 applications per patient of rhEGF were performed over an average of 32 days.

Results: At 8 weeks, the mean diameter of the lesion was reduced to 8,2 cm², with an average reduction percentage of 89%. Total closure of the lesion was achieved in all 5 patients, with 4 of them achieving this within the same period. As a side effect, 3 patients experienced pain and 2 experienced chills. There were no recurrences after one year of post-healing follow-up.

Conclusion: The application of rhEGF in 5 patients with neuroischemic ulcers was safe and achieved effective complete tissue repair in 4 of them within 8 weeks.

Keywords: Diabetic foot. Recombinant human epidermal growth factor. Heberprot-P. Diabetic foot ulcer. Wound healing.

Fator de crescimento epidérmico recombinante humano no tratamento da úlcera do pé diabético

Resumo

A ferida do pé diabético é uma complicação comum, e seu tratamento é uma tarefa desafiadora. Alterações moleculares complexas causam disfunção celular de citocinas e fatores de crescimento, o que retarda a cicatrização da úlcera. O fator de crescimento epidérmico (FCE) desempenha um papel relevante; no entanto, sua biodisponibilidade está alterada. A pesquisa clínica sugere que a aplicação de FCE recombinante humano (rhFCE) como adjuvante ao tratamento padrão pode alcançar a cura parcial ou completa e prevenir complicações.

Objetivo: Comunicar os resultados do tratamento da úlcera de pé diabético com rhFCE em 5 pacientes atendidos na Unidade de Pé do Hospital Público.

Material e método: Estudo observacional, descritivo e retrospectivo dos registros ambulatoriais de pacientes diabéticos maiores de 18 anos, com úlceras neuroisquêmicas com atraso na cicatrização de pelo menos 4 semanas, tratados com rhFCE intradérmico entre junho e dezembro de 2022. Foram tratados 3 pacientes do sexo masculino e 2 do sexo feminino, com uma média de idade de 57,8 anos, com úlceras classificadas como Texas IIA, IIC, IIIA e IIIC, com um diâmetro inicial de 38 cm². Foi realizada uma média de 8 aplicações por paciente de rhFCE durante uma média de 32 dias.

Resultado: Após 8 semanas, o diâmetro médio da lesão foi reduzido para 8,2 cm², com uma redução média de 89%. O fechamento total da lesão foi alcançado em todos os 5 pacientes, sendo que 4 deles obtiveram isso no mesmo período. Como efeito colateral, 3 pacientes apresentaram dor e 2 apresentaram calafrios. Não houve recidivas após um ano de acompanhamento pós cicatrização.

Conclusão: A aplicação de rhFCE em 5 pacientes com úlceras neuroisquêmicas foi segura e obteve reparação tecidual completa eficaz em 4 deles no período de 8 semanas.

Palavras-chave: Pé diabético. Fator de crescimento epidérmico recombinante humano. Heberprot-P. Úlcera de pé diabético. Cicatrização de feridas.
