

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Farmacovigilancia intensiva del Heberprot- P® en pacientes con úlcera de pie diabético. Hospital Gustavo Aldereguía Lima Cienfuegos 2022.

## Intensive pharmacovigilance of Heberprot-P® in patients with diabetic foot ulcer

Annavelly González Ocaña<sup>1</sup> Ana María Ramos Cedeño<sup>1</sup> Yeny Dueñas Pérez<sup>1</sup> Francisco Carlos Valladares Más<sup>1</sup> Yahima Arrechea Betancourt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

### Cómo citar este artículo:

González-Ocaña A, Ramos-Cedeño A, Dueñas-Pérez Y, Valladares-Más F, Arrechea-Betancourt Y. Farmacovigilancia intensiva del Heberprot- P® en pacientes con úlcera de pie diabético. Hospital Gustavo Aldereguía Lima Cienfuegos 2022.. **Medisur** [revista en Internet]. 2024 [citado 2024 Nov 19]; 22(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/45250>

### Resumen

**Fundamento:** la farmacovigilancia intensiva constituye una herramienta eficaz para detectar reacciones adversas en medicamentos relativamente nuevos que tienen registro sanitario por una agencia reguladora.

**Objetivo:** describir las reacciones adversas del Heberprot- P® en pacientes con úlcera de pie diabético.

**Métodos:** estudio descriptivo, prospectivo, de farmacovigilancia intensiva, realizado en el servicio de Angiología del Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima, de Cienfuegos, en el año 2022. Este incluyó a 170 pacientes con criterios diagnósticos de úlcera de pie diabético, tratados al menos con una dosis de Heberprot- P®. Además de las variables sociodemográficas, se analizó tipo de evento adverso, intensidad, gravedad y causalidad.

**Resultados:** predominaron los pacientes con color de la piel blanco y más de 60 años de edad. Se presentaron 210 eventos adversos, los cuales se manifestaron con mayor frecuencia mediante ardor y dolor en el sitio de inyección, temblor y escalofríos, sobre todo de intensidad ligera (61,4 %) y con relación causal probable (76,6 %).

**Conclusiones:** a pesar de ser un fármaco seguro, se deben realizar más estudios de farmacovigilancia relacionados con el Heberprot- P®, pues todo medicamento comercializado necesita una vigilancia continua.

**Palabras clave:** Farmacovigilancia, factor de crecimiento epidérmico, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, farmacología, pie diabético

### Abstract

**Foundation:** Intensive pharmacovigilance is an effective tool to detect adverse reactions in relatively new drugs that have sanitary registration by a regulatory agency.

**Objective:** to describe the adverse reactions of Heberprot-P® in patients with diabetic foot ulcer.

**Methods:** descriptive, prospective, intensive pharmacovigilance study, carried out in the Dr. Gustavo Aldereguía Lima Hospital's Angiology service, Cienfuegos, in 2022. This included 170 patients with diagnostic criteria for diabetic foot ulcer, treated with at least one dose of Heberprot-P®. In addition to sociodemographic variables, the type of adverse event, intensity, severity and causality were analyzed.

**Results:** Patients with white skin color and over 60 years of age predominated. There were 210 adverse events, which were most frequently manifested by burning and pain at the injection site, tremor and chills, especially of mild intensity (61.4%) and with a probable causal relationship (76.6%).

**Conclusions:** Despite being a safe drug, more pharmacovigilance studies related to Heberprot-P® should be carried out, since all marketed drugs require continuous monitoring.

**Key words:** Pharmacovigilance, epidermal growth factor, drug-related side effects and adverse reactions, pharmacology, diabetic foot

**Aprobado:** 2024-08-13 09:24:09

**Correspondencia:** Annavelly González Ocaña. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos [annavelly-ucmcf@infomed.sld.cu](mailto:annavelly-ucmcf@infomed.sld.cu)

## Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son definidas según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una reacción nociva y no deseada que se produce con la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente, para prevenir, diagnosticar, tratar una enfermedad o modificar una función biológica.<sup>(1)</sup>

La farmacovigilancia es una de las estrategias principales de la farmacoepidemiología, actividad que se inició en Europa a finales de los años 60 del siglo pasado.<sup>(2)</sup> En Cuba se implementó en 1976, y en la actualidad es dirigida por la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, del Ministerio de Salud Pública.<sup>(2)</sup>

Datos y cifras registrados por la OPS, sitúan a la DM como un problema de salud. En 2019, la diabetes fue la causa directa de 284,049 muertes y el 44% de todas las muertes por diabetes ocurrieron antes de los 70 años (1,5 millones de muertes y el 48% antes de los 70 años, a nivel mundial).<sup>(3)</sup> En Cuba, el reporte de la prevalencia de esta enfermedad también se eleva con los años, hasta convertirse en una de las primeras causas de muertes.<sup>(4)</sup> Una de las complicaciones más temidas de la DM es la úlcera de pie diabético (UPD), afección compleja, definida como “una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática inducida por la hiperglucemia mantenida.”<sup>(5)</sup> En el tratamiento de la UPD se emplea el Heberprot-P®, producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.<sup>(6)</sup>

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de pre-comercialización es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas. La farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias entre países (y aún entre regiones en algunos países) en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con estos.<sup>(7)</sup>

Se realizó esta investigación para describir las RAM del Heberprot- P® en pacientes con UPD hospitalizados.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de farmacovigilancia activa en el servicio de Angiología, del Hospital General Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”, de Cienfuegos, en el

periodo enero-diciembre de 2022. Se estudiaron los 170 pacientes que en dicho lapso de tiempo cumplieron los criterios diagnósticos de UPD y fueron tratados al menos con una dosis de Heberprot- P® durante su ingreso en el servicio de Angiología.

Solo se excluyeron aquellos que por decisión propia no desearon participar en la investigación. Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, color de la piel, ocurrencia de RAM (si o no), tipo (vómitos, tiriteo, ardor en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, escalofríos y temblores, entre otros); intensidad (leve, moderada, severa); gravedad (si, no); causalidad (muy probable/ seguro, probable, posible, improbable, no relacionado, no evaluable/no clasificable).

Las RAM fueron recogidas en una planilla de datos tomada de los ensayos clínicos que se realizan en Cuba.<sup>(7)</sup> los cuales se clasificaron:

La intensidad de la RAM se consideró leve cuando: fue bien tolerada por el sujeto; causó mínimas molestias y no interfirió con las actividades cotidianas (aseo, alimentación, cambios de ropa); moderada: lo suficientemente molesto como para interferir las actividades cotidianas; y severa: impidió las actividades cotidianas.

Se consideraron eventos de RAM graves, cuando, a cualquier dosis, se produjo la muerte o existió amenaza para la vida del sujeto; cuando este requirió de hospitalización o prolongar la hospitalización en curso; cuando produjo una incapacidad/invalidez significativa o persistente, defecto de nacimiento o una anomalía congénita. Además, se consideraron como graves aquellos eventos que, aunque no cumplieron con alguno de los criterios anteriores, en opinión del investigador, pusieron en riesgo la salud del paciente o requirieron intervención médica o quirúrgica para prevenir la ocurrencia de alguno de los criterios anteriores.

La causalidad se clasificó de la siguiente forma:

- Muy probable/ seguro: Evento clínico con una relación temporal creíble con el medicamento y que no se puede explicar por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
- Probable: Evento clínico con una relación temporal razonable con el

medicamento y que es improbable que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

- Posible: Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento, pero que también podría ser explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

- Improbable: Evento clínico con una relación temporal que hace improbable una relación con el medicamento y que podría ser creíble que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

- No relacionado: Evento clínico con una relación temporal con el medicamento que es incompatible con una asociación causal y que puede ser explicado por una enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

- No evaluable /no clasificable: Evento clínico con información insuficiente para evaluarle.

Se elaboró una base de datos para procesar la información, mediante el paquete de programas estadísticos SPSS (*Statistic Package for Social Science*, Chicago Illinois, Versión 22.0). Los resultados se muestran en tablas de frecuencias absolutas y relativas.

Durante la planificación de esta investigación se respetaron las bases éticas de la investigación en seres humanos. Fue puesto a disposición del Comité de Ética de la Investigación Científica del centro y recibió su aprobación.

**Resultados**

Predominaron los pacientes de piel blanca (104 y del sexo masculino (111). En cuanto a la edad, los más afectados pertenecieron al grupo de edades de 60 o más años, con 98 pacientes, seguido del grupo de 50 - 59 años. (Tabla 1).

**Tabla 1-** Distribución de los pacientes según edad, sexo y color de la piel.

Edad	Sexo				Total
	Femenino		Masculino		
	Blanco	No blanco	Blanco	No blanco	
30 - 39	0	0	3	0	3
40 - 49	1	0	3	2	6
50 - 59	8	15	26	14	63
>60	23	12	40	23	98
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>27</b>	<b>72</b>	<b>39</b>	<b>170</b>

El 77 % de los pacientes tuvo algún evento adverso, sobre todo en el sexo masculino, con un

50,58 %; mientras que en mujeres se presentó en un 26,47 %. (Tabla 2).

**Tabla 2-** Distribución de la ocurrencia de evento adverso al Heberprot- P® según el sexo.

Ocurrencia	Sexo				Total	%
	Femenino		Masculino			
	No.	%	No.	%		
Si	45	26,47	86	50,58	131	77,05
No	14	8,23	25	14,70	39	22,90
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>34,7</b>	<b>111</b>	<b>65,28</b>	<b>170</b>	<b>100</b>

El dolor en el sitio de inyección y el tiriteo fueron los eventos más frecuentes. Ambos se presentaron en 53 pacientes (25,2 %), seguidos

por ardor en el sitio de inyección (15,7 %), escalofríos (12,8 %) y náuseas (7,14%). (Tabla 3).

**Tabla 3-** Tipo de evento adverso al Heberprot-P®.

Tipo de reacción adversa	No.	%
Dolor en el sitio de inyección	53	25,2
Tiriteo	53	25,2
Ardor en el sitio de inyección	33	15,7
Escalofríos	27	12,8
Náuseas	15	7,14
Lipotimias	6	2,85
Vómitos	5	2,38
Cefalea	4	1,90
Infección local	2	0,95
Pérdida de conciencia	2	0,95
Fiebre	2	0,95
Mareos	2	0,95
Diarreas	2	0,95
Infección del tracto urinario	1	0,47
Relajación de esfínter	1	0,47
Reacción de hipersensibilidad	1	0,47
Dolor precordial	1	0,47
<b>Total</b>	<b>210</b>	<b>100</b>

De los 210 eventos adversos, 129 fueron clasificados como ligeros para un 61,4 %, 77 como moderados y 4 como severos (1,9 %). Dentro de los 4 eventos severos se reportaron 2 pacientes con pérdida de conciencia, un paciente con una reacción anafiláctica y otro con dolor precordial. (Tabla 4). O sea, el 98,1 % fueron eventos no graves, mientras que solo 4 fueron graves, para un 1,90 %.

**Tabla 4-** Distribución de la intensidad de la reacción adversa al Heberprot-P®.

Intensidad	No.	%
Ligera	129	61,4
Moderada	77	36,6
Severa	4	1,90
<b>Total</b>	<b>210</b>	<b>100</b>

Fueron evaluados como probables 161 eventos, lo que representó el 76,6 %; 34 como posibles; y

15 eventos como muy probables, para un 7,4 % (Tabla 5).

**Tabla 5-** Relación de causalidad de la reacción adversa al Heberprot-P®-P.

Causalidad	No.	%
Probable	161	76,6
Posible	34	16,1
Muy probable	15	7,40
Improbable	0	0
No relacionado	0	0
No evaluable	0	0
<b>Total</b>	<b>210</b>	<b>100</b>

### Discusión

Según los resultados de esta investigación y otras consultadas, existe variabilidad en cuanto a las edades y sexo más afectados por la UPD. Estudios realizados en otras provincias cubanas

observaron predominio en el sexo femenino,<sup>(8, 9)</sup> a diferencia de lo obtenido en esta serie. Un análisis similar desarrollado en Ecuador también encontró mayor presencia en mujeres,<sup>(10)</sup> aunque con respecto a los grupos etarios existió correspondencia de este con el presente estudio. De tal forma, es posible señalar que la aparición de la UPD puede ocurrir en cualquier edad y género en pacientes con DM, pues más bien está condicionada por estilos de vida inadecuados, como la obesidad, el sedentarismo, el tabaquismo y los malos hábitos alimenticios, entre otros.

En investigaciones realizadas en la provincia de Cienfuegos los resultados difieren, pues la mayoría de los pacientes sometidos al medicamento no presentó eventos adversos;<sup>(8, 10, 11, 12)</sup> solo un estudio mostró similitud en este sentido.<sup>(9)</sup> A pesar de esto, y en concordancia con el resto de las investigaciones, el Heberprot- P® sigue siendo un fármaco seguro, con baja incidencia de eventos adversos. Es oportuno destacar que los 131 pacientes afectados por los 210 eventos adversos se recuperaron y no presentaron secuelas.

Muchos de los eventos adversos descritos en la serie de pacientes analizados, están registrados en la literatura,<sup>(13)</sup> y en general las experiencias de otros autores son muy similares.<sup>(6, 8, 9, 10, 14, 15)</sup>

En el estudio de Fiallo y colaboradores existen semejanzas en cuanto a la intensidad de las RAM, pues de los 51 pacientes solo 17 (33,3 %), presentaron sintomatología leve.<sup>(10)</sup>

Otros autores también mostraron iguales resultados, o sea, con predominio de la forma ligera.<sup>(8, 10, 11, 16, 17, 18, 19)</sup>

Los eventos adversos fueron evaluados según el algoritmo de causalidad establecido por la OMS. Se comprobó que fueron reacciones adversas como consecuencia de la administración del fármaco, y la mayoría fueron clasificadas como posibles, según la relación de causalidad.

En el estudio realizado en Villa Clara en 2020 predominaron los muy probables (64,73 %), seguidos de los posibles (17,44 %),<sup>(9)</sup> lo cual no se corresponde con la presente investigación.

En el estudio de Álvarez y colaboradores,<sup>(19)</sup> que tuvo como objetivo caracterizar los eventos adversos informados durante el tratamiento con Heberprot- P®-P en diferentes instituciones de

salud cubanas, se obtuvo como resultado que todas las reacciones adversas que se presentaron según la relación de causalidad se consideraron posibles.

A pesar de ser un fármaco seguro, el Heberprot- P® requiere ser objeto de estudios profundos de farmacovigilancia, pues todo medicamento comercializado necesita una vigilancia continua. Su registro no significa que se conozca todo sobre él.

### **Conflicto de intereses:**

Los autores no refieren conflicto de intereses con el producto de investigación.

### **Contribución de autores:**

Conceptualización: Annavelly González Ocaña, Ana María Ramos Cedeño

Curación de datos: Annavelly González Ocaña, Yeny Dueñas Pérez

Análisis formal: Annavelly González Ocaña, Ana María Ramos Cedeño, Yeny Dueñas Pérez, Francisco Carlos Valladares Más, Yaima Arrechea Betancourt

Investigación: Annavelly González Ocaña, Ana María Ramos Cedeño, Yeny Dueñas Pérez, Francisco Carlos Valladares Más, Yaima Arrechea Betancourt.

Metodología: Annavelly González Ocaña, Ana María Ramos Cedeño.

Recursos: Annavelly González Ocaña, Ana María Ramos Cedeño, Yeny Dueñas Pérez, Francisco Carlos Valladares Más, Yaima Arrechea Betancourt.

Validación: Annavelly González Ocaña, Ana María Ramos Cedeño, Yeny Dueñas Pérez, Francisco Carlos Valladares Más, Yaima Arrechea Betancourt.

Redacción - revisión y edición: Annavelly González Ocaña, Ana María Ramos Cedeño, Yeny Dueñas Pérez, Francisco Carlos Valladares Más, Yaima Arrechea Betancourt.

### **Financiamiento:**

No recibió financiamiento.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. OMS indicadores de farmacovigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia [Internet]. Ginebra: OMS; 2019. [ cited 20 Nov 2020 ] Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1027-28522010000200011&lng=es&nrm=iso&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200011&lng=es&nrm=iso&lng=en).
2. Rivera SM, Goodman A. La invención de fármacos y la industria farmacéutica. In: Brunton LL, Hilal R, Knollmann B, editors. Las bases farmacológicas de la terapéutica [Internet]. 13th. ed. San Diego California: McGraw Hill Education; 2019. [ cited 11 Feb 2024 ] Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2457&sectionid=202556911>.
3. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes [Internet]. Washington DC: OPS; 2022. [ cited 11 Feb 2024 ] Available from: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020. [ cited 11 Feb 2024 ] Available from: [https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/anuario\\_2019\\_edición\\_2020.pdf](https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/anuario_2019_edición_2020.pdf).
5. Muzio V, Raíces M, Silva R, Acevedo B. Necesidad de la Farmacoepidemiología. In: Furones JA, Bastanzuri C, Calvo DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz DA, editors. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010.
6. Yera IB, Alonso L, Álvarez A, Debesa F. Efectividad y seguridad del Heberprot-P en el tratamiento de la úlcera de pie diabético durante la etapa de poscomercialización en Cuba. Biotecnol Apl [Internet]. 2010 [ cited 11 Feb 2024 ] ; 27 (2): [aprox. 5p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1027-28522010000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200007).
7. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia [Internet]. Uppsala: The Uppsala Monitoring Center; 2001. [ cited 20 Ene 2023 ] Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/informacion\\_tecnica/OMS\\_guia\\_farmacovigilancia.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/informacion_tecnica/OMS_guia_farmacovigilancia.pdf).
8. Inglés NA, Pérez NA, Serrano N, Tudela I, Fernández S. Terapéutica ambulatoria con Heberprot P en pacientes con úlcera de pie diabético. Rev Inf Cient [Internet]. 2014 [ cited 11 Feb 2024 ] ; 87 (5): [aprox. 9p]. Available from: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/download/1076/2478>.
9. Trujillo PM, Mendoza A, Rivalta M, George M, Castellón L. Caracterización clínica-demográfica y de eventos adversos durante el tratamiento con Heberprot P. Acta Médica del Centro [Internet]. 2020 [ cited 11 Feb 2024 ] ; 14 (4): [aprox. 24p]. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/amdc/v14n4/2709-7927-amdc-14-04-517.pdf>.
10. Fiallo R, Gómez B, Díaz M. Heberprot P efectividad terapéutica en pacientes con úlcera de pie diabético en Hospital General Docente de Chimborazo, Ecuador. CCM [Internet]. 2020 [ cited 11 Feb 2024 ] ; 24 (1): [aprox. 15p]. Available from: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3379/1770>.
11. Hernández CM, Jácome R, Iturralde L, Sánchez MA. Resultados y reacciones adversas en pacientes tratados con Heberprot P en la comunidad. Rev Cubana de Angiología [Internet]. 2017 [ cited 11 Feb 2024 ] ; 18 (1): [aprox. 8p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372017000100004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100004).
12. Lara G, Fernández AT, Geroy A. Resultados de la aplicación del Heberprot P para el tratamiento de la úlcera de pie diabético. Medisur [Internet]. 2019 [ cited 11 Feb 2024 ] ; 17 (5): [aprox. 12p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2019000500641](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2019000500641).
13. Centro para el control estatal de medicamentos, equipos médicos y dispositivos. Resumen de las características del producto [Internet]. La Habana: CECMED; 2006. [ cited 11 Feb 2024 ] Available from: [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjunto\\_s/rcp/biologicos/RCP\\_HEBERPROT-P.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjunto_s/rcp/biologicos/RCP_HEBERPROT-P.pdf).
14. 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.
15. Desten A, Ramírez AF, Grave de Peralta S,

Wilson FM. Heberprot-P® en úlcera del pie diabético. Policlínico Universitario "Emilio Daudinot Bueno". Gac Méd Espirit [Internet]. 2020 [ cited 16 Ago 2024 ] ; 22 (3): [aprox. 9p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1608-89212020000300044&lng=e](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212020000300044&lng=e).

16. Hierrezuelo N, Fernández P, Girón E. Costos y resultados del tratamiento con el Heberprot P en pacientes con pie diabético del Policlínico "Ramón López Peña". Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2022 [ cited 11 Feb 2024 ] ; 38 (1): [aprox. 15p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252022000100009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252022000100009).

17. Fernández JI, Valenzuela CM, Díaz OG, Savigne W, Sancho N, Rivero F, et al. Intra-lesional injections of recombinant human

epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers. Int Wound J. 2009 ; 6 (6): 432-43.

18. Garelli G, Calvagno M, Tolstano A, Carrio M, Bullo F, Gómez R. Tratamientos de úlceras severas de pie diabético con factor de crecimiento epidérmico recombinante. RACCV [Internet]. 2009 [ cited 10 Jun 2023 ] ; 10 (3): [aprox. 20p]. Available from: [https://www.caccv.org.ar/raccv-es-2012/RACCV\\_X\\_nro3\\_2012\\_Art\\_pag153\\_ESP.pdf](https://www.caccv.org.ar/raccv-es-2012/RACCV_X_nro3_2012_Art_pag153_ESP.pdf).

19. Álvarez AR, Alonso L, Yera I, García AJ, Marrero MA. Caracterización de los eventos adversos reportados durante el tratamiento con Heberprot P en cuatro provincias de Cuba. Horizonte Sanitario [Internet]. 2015 [ cited 10 Jun 2023 ] ; 14 (2): [aprox. 13p]. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/4578/457844965002.pdf>.