

Efectividad y seguridad del Heberprot-P en el tratamiento de la úlcera de pie diabético durante la etapa de poscomercialización en Cuba

✉ Isis B Yera, Liuba Alonso, Alina Álvarez, Francisco Debesa

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología
Calle 44 # 502, entre 5ta Ave. y 5ta A, CP 11 300, Miramar, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba
E-mail: isis@mcds.sld.cu

RESUMEN

Heberprot-P es un fármaco desarrollado en Cuba, novedoso y único de su tipo para la terapia de úlceras en pies diabéticos. En estudios clínicos se ha comprobado su eficacia y seguridad, datos que necesitan ser enriquecidos con las evidencias de su uso en la práctica médica habitual. Con tal propósito se efectuó un estudio observacional, longitudinal y multicéntrico, fase IV con 1851 pacientes adultos, que acudieron a recibir tratamiento en 85 instituciones de salud donde se administra el medicamento desde junio de 2007. Al finalizar el tratamiento, las lesiones del 75.6% (IC 95%, 73.6-77.6) de los pacientes habían granulado completamente. El 47.2% del total de casos presentaron al menos un evento adverso durante el ciclo de tratamiento, con predominio de los de intensidad leve. Los sistemas de órganos que agrupan los mayores porcentajes de eventos adversos fueron: trastornos generales del organismo y trastornos en el punto de aplicación. En el contexto de la práctica médica habitual, la evolución clínica de los pacientes tratados con Heberprot-P en Cuba y los elementos de seguridad del medicamento, han contribuido a conformar su perfil farmacoepidemiológico y corroboran el espacio terapéutico del Heberprot-P en el tratamiento de la úlcera de pie diabético, así como la importancia de la vigilancia poscomercialización desde la perspectiva de los pacientes, los productores, los sistemas sanitarios y la sociedad.

Palabras clave: Heberprot-P, farmacovigilancia, poscomercialización

Biotecnología Aplicada 2010;27:124-126

ABSTRACT

Postmarketing effectiveness and safety of Heberprot-P for diabetic foot ulcer treatment in Cuba. Heberprot-P is a novel and unique drug developed in Cuba to treat diabetic foot ulcers. Its efficacy has been demonstrated in clinical trials, those data requiring to be enriched with the evidences coming from the common medical practice. For that purpose, an observational, longitudinal and multicentered phase IV trial was carried out in 1851 adult patients, who were treated in 85 health institutions where this product is being applied since June 2007. At the end of treatment, 75.6% (IC 95%, 73.6-77.6) of patients showed their lesions completely granulated. One or more adverse events were present in 47.2% of cases during treatment, predominantly mild. The most frequent adverse events included malaise and disorder at the administration site. The clinical evolution of patients treated with Heberprot-P in Cuba together with its drug safety elements contributed to establish its pharmacoepidemiological profile within the context of the common medical practice. All these corroborate the therapeutic window of opportunity for using Heberprot-P to treat diabetic foot ulcers and the relevance of the postmarketing surveillance for patients, manufacturers, sanitary systems and all the society.

Keywords: Heberprot-P, pharmacovigilliance, postmarketing

Introducción

El ensayo clínico aleatorio se considera un patrón para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Las evidencias de las investigaciones clínicas durante el desarrollo de nuevos medicamentos, son esenciales para las autoridades reguladoras, quienes analizan estos y otros elementos, y otorgan o no el registro sanitario [1].

En el momento que se inicia la comercialización de un nuevo medicamento, los resultados de los ensayos clínicos son fundamentalmente la base del conocimiento disponible sobre sus efectos. Sin embargo, existen diferencias entre las condiciones en las que se realizan estos ensayos y la práctica habitual en cuanto a: tipo de paciente, la duración del tratamiento, las formas de uso del medicamento, las condiciones de seguimiento de los sujetos y otros aspectos. Ello exige la continuidad del proceso investigativo para cubrir el grado de incertidumbre en cuanto a los resultados de un determinado tratamiento en la práctica clínica real [2].

La farmacoepidemiología como disciplina que estudia la utilización de los medicamentos y el impacto que en el orden médico, económico y social está produciendo, ofrece las herramientas necesarias para desde una perspectiva poblacional e integradora analizar los efectos de los medicamentos. Esta rama de la salud pública, como algunos autores también la definen, abarca dos grandes áreas: los estudios de utilización de medicamentos y la farmacovigilancia, que tienen como propósitos la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados [3].

En Cuba, la farmacoepidemiología se ha ido desarrollando paulatinamente desde 1996 con la creación del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF) y su red nacional compuesta por grupos provinciales y municipales. Todos mantienen la vigilancia en cuanto a los usos, la efectividad y la seguridad de los medicamentos que se comercializan en

1. Arnau de Bolós JM, Brotons C. La continuidad entre investigación clínica y práctica en atención primaria. En: Diogéne E. Guía de investigación clínica para atención primaria. Madrid. Ediciones Mayo, 2005; p. 57-9.

2. Rodríguez D, Pujol J, Vallano A. Describir los resultados de las intervenciones en la práctica clínica. En: Diogéne E. Guía de investigación clínica para atención primaria. Madrid. Ediciones Mayo, 2005; p. 83-5.

3. Strom B. What is Pharmacoepidemiology? En: Strom B. Pharmacoepidemiology. 3er ed. USA, 2002.

el territorio nacional, incluyendo los biotecnológicos, área donde Cuba ha logrado grandes avances [4].

El Heberprot-P es un fármaco novedoso, único de su tipo para el tratamiento de úlceras en pies diabéticos de (UPD) producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba [5], y se introdujo en el Cuadro Básico de Medicamentos del país en el mes de abril de 2007, después de su aprobación por la Comisión del Formulario Nacional de Medicamentos. A partir de ese momento comenzó una estrategia de extensión del medicamento en el Sistema Nacional de Salud Pública, que consiste dentro de sus pilareses la vigilancia temprana de la efectividad y seguridad de este medicamento en la práctica clínica habitual.

Con este propósito el CIGB y el CDF desde mayo de 2007 realizan un estudio poscomercialización, fase IV, observacional, prospectivo, multicéntrico, con el fin de evaluar elementos de efectividad y seguridad del medicamento mediante una farmacovigilancia intensiva. Hasta junio de 2010 más de 3000 pacientes diabéticos con úlceras en los pies han recibido tratamiento en 85 instituciones del país ubicadas en el nivel primario y secundario de salud. A continuación se ofrecen los resultados en 1851 pacientes de los que se tiene procesada la información correspondiente a la etapa de administración del medicamento.

Resultados

El promedio de la edad de los pacientes tratados con Heberprot-P fue 63.6 ± 11.2 años. En el 50% de los casos la edad osciló entre 57 y 71 años. Predominan las mujeres (53.5%). El 60,7% con antecedentes de hipertensión arterial y el 22.9% de cardiopatía isquémica. Predominan los pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (76.1%). El tiempo de evolución de la enfermedad, fue como promedio 14.0 ± 10.4 años. Se indagó además, si habían sido amputados: el 24.2% de los pacientes (448 casos) padeció alguna amputación. Predominaron las amputaciones menores (316 pacientes) El 38% de los pacientes habían padecido úlceras en los pies.

El 81.7% de las UPD correspondieron a úlceras de grado 3, 4 y 5 de la clasificación de Wagner, y según la clasificación de Mc Cook, el 44.1% fueron isquémicas. El 38.5% de los casos fue tratado con la dosis de 25 μg ; mientras en el 58.3% se utilizó 75 μg . En el 2.7% se combinaron ambas dosis y en el 0.5% de los casos no se reportó la dosis utilizada.

En las úlceras del 75.6% de los pacientes hubo granulación completa, tras el tratamiento con Heberprot-P, porcentaje que se encuentra con un 95% de confiabilidad entre 73.6 y 77.6%. En el 86.9% de los pacientes con úlceras neuroinfecciosas, ocurrió granulación completa al término del tratamiento y en el 61.3% de los pacientes hubo lesiones clasificadas como isquémicas. Según la localización de la lesión en el pie, 65.6% de los 227 pacientes que la úlcera se encontraba en la zona del calcáneo terminaron el tratamiento con la lesión cubierta por tejido de granulación. El tiempo promedio para la granulación fue 28.1 ± 19.8 días.

En 873 pacientes se presentó al menos un evento adverso durante el tratamiento con Heberprot-P (47.2%). Predominan los eventos de intensidad leve. En la tabla se presentan los 7 tipos de eventos que se reportaron en un por ciento superior al 1.0% y el número

Tabla. Distribución de eventos adversos según tipo

Tipo de evento	%*	Nº máximo de repeticiones
Dolor en el sitio de la administración	21.7	24
Tiritera	19.9	23
Ardor en el sitio de la administración	16.1	17
Escalofríos	9.3	16
Infección local	3.8	4
Fiebre	2.4	7
Vómitos	1.5	10
Aumento de la zona isquémica	1.4	2
Cefalea	1.0	12

*Porcentaje sobre la base del total de pacientes.

ro máximo de repeticiones en un paciente. El 93.3% de los eventos se agrupan según órganos/sistemas afectados en: trastornos en el punto de aplicación y trastornos generales del organismo.

Discusión

El comportamiento según la edad y el sexo de los pacientes que recibieron tratamiento con Heberprot-P en hospitales y policlínicos de Cuba se relaciona según el sexo, con la tasa de pacientes dispensarizados por diabetes mellitus en el país en el año 2009, cifra que según el Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública es de 48.7 x 1000 habitantes de sexo femenino y 32.2 x 1000 habitantes masculinos [6]. Con respecto a la edad, coinciden con otros estudios con el medicamento que reportan que la mediana es 60 años, lo que podría estar en relación con el tipo de lesión tributaria del tratamiento y la elevada esperanza de vida de los ciudadanos cubanos. La edad de los pacientes y el tiempo de evolución de la enfermedad favorecen la coexistencia de otras afecciones tales como la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, que también se presentan en los pacientes que se incluyeron en el ensayo clínico fase III desarrollado con Heberprot-P [7-9].

El elevado porcentaje de pacientes con UPD grado 3 y 4 de la clasificación de Wagner e isquémicas, coincide con estudios previos [8, 9]. Tales resultados, y los referentes al porcentaje de granulación que se consigue tras el empleo del medicamento en la etapa poscomercialización, corroboran los resultados del ensayo clínico fase III [9] y confirman la efectividad terapéutica del Heberprot-P en este tipo de pacientes con UPD extensas y complicadas.

Durante la vigilancia activa de los pacientes en la etapa de administración del medicamento se ha corroborado que los eventos adversos mantienen un patrón coincidente con los reportados en los estudios precomercialización en cuanto a tipo y severidad. Se han identificado otros tipos en porcentajes muy bajos que contribuyen a enriquecer el perfil de seguridad del medicamento, y a la vez pueden servir como referencia para estudios posteriores.

Conclusiones

En el contexto de la práctica médica habitual, la evolución clínica de los pacientes tratados con He-

4. Pérez J. Logros de la farmacoe epidemiología en el Sistema Nacional de Salud. En: Modelo cubano de la red nacional de farmacoe epidemiología. La Habana. Editorial Academia, 2008:170-1.

5. Acosta JB, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, del Río A, et al. Epidermal growth factor intralésional infiltrations can prevent amputations in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J* 2006;3(3):232-9.

6. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud de Cuba 2009. Cuadros 22 y 23. Disponible en URL: <http://bvs.sld.cu/cgi-in/wxis/anuario/?lslsScript=anuario/iah.xis&tag5001=mostrar^m1802&tag5009=STANDARD&tag5008=10&tag5007=Y&tag5003=anuario&tag5021=e&tag5022=2008&tag5023=1802> Consultado: [13 de julio de 2010].

7. Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, Franco-Pérez IN, Savigne-Gutiérrez W, Artaza-Sanz H, et al. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J* 2007;4(4):333-43.

8. Hernández MJ, Llanes JA, Acosta DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* 2009;10(1):3-11.

9. Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, Díaz OG, Savigne W, Sancho-Soutelo N, Rivero-Fernández F, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J* 2009;6(6):432-43.

berprot-P en Cuba y los elementos de seguridad del medicamento, han contribuido a conformar su perfil farmacoepidemiológico y corroboran el espacio terapéutico del Heberprot-P en el tratamiento de la UPD

así como la importancia de la vigilancia poscomercialización del producto, desde la perspectiva de los pacientes, los productores, los sistemas sanitarios y la sociedad.

Recibido en agosto de 2010. Aprobado en septiembre de 2010.