Aplicación del Heberprot-P en lesiones crónicas no diabéticas de difícil cicatrización: experiencia clínica en Artemisa, Cuba

DOI: 10.5281/zenodo.22914055
SANUM 2026, 10(4) 12-24

Cómo citar este artículo

García Pereda MA, Campos Acosta Y, Bencomo García A, Suarez Cruz Á.
Aplicación del Heberprot-P en lesiones crónicas no diabéticas de difícil cicatrización: experiencia clínica en Artemisa, Cuba.
SANUM 2026, 10(4) 12-24
DOI: 10.5281/zenodo.22914055

© Los autores. Publicado por SANUM: Revista Científico-Sanitaria bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es

AUTORES

Manuel Alejandro García Pereda[1]
(0000-0001-9731-0002)

Yunisel Campos Acosta[1]
(0009-0008-8525-0338)

Anet Bencomo García[1]
(0009-0001-4798-8533)

Álvaro Suarez Cruz[1]
(0009-0000-0040-5209)

Afiliaciones:

[1] Facultad de Ciencias Médicas Artemisa. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Ciro Redondo García. Servicio de Cirugía General. Artemisa, Cuba.

Autor de correspondencia:
Manuel Alejandro García Pereda
elnenevaradero@gmail.com

Resumen

Introducción: Las heridas crónicas y complejas en pacientes no diabéticos, como úlceras venosas, úlceras por presión y lesiones traumáticas, representan un desafío clínico por la persistencia inflamatoria, la hipoxia y la deficiencia de factores de crecimiento. El Heberprot-P®, formulación intralesional de rhEGF, ha demostrado eficacia en la cicatrización acelerada de úlceras complejas, lo que justifica su evaluación en esta población.

Objetivos: Determinar la eficacia del Heberprot-P® intralesional en la reducción del área, la formación de tejido de granulación y el cierre completo de lesiones crónicas en pacientes no diabéticos, así como evaluar su perfil de seguridad y generar evidencia aplicable a protocolos clínicos y guías de manejo.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo en el municipio Artemisa, Cuba, entre enero de 2023 y diciembre de 2025. La muestra incluyó 100 pacientes no diabéticos con diferentes tipos de lesiones: úlceras venosas, úlceras por presión, heridas quirúrgicas complicadas, abscesos de partes blandas y muñones complicados. Se administró Heberprot-P® intralesional en dosis seriadas, evaluando reducción del área, formación de tejido de granulación y cierre completo.

Resultados: El 88% de las lesiones alcanzaron cierre completo, con aceleración significativa en la granulación y reducción del área. La eficacia fue consistente en diferentes tipos de heridas, destacando las úlceras flebostáticas (95,5%) y por presión (88%). No se reportaron eventos adversos graves, confirmando un perfil de seguridad favorable en todos los subgrupos.

Conclusiones: El Heberprot-P® intralesional constituye una alternativa terapéutica eficaz y segura para heridas crónicas en pacientes no diabéticos, con especial impacto en úlceras flebostáticas y por presión. Estos hallazgos respaldan su inclusión en protocolos de manejo y aportan evidencia relevante para sistemas de salud con recursos limitados, reforzando la necesidad de estudios aleatorizados multicéntricos para consolidar la evidencia.

Palabras clave:
Factor de Crecimiento Epidérmico;
Tejido de Granulación;
Cicatrización de Heridas;
Úlceras por Presión;
Herida Quirúrgica.

Application of Heberprot-P in Non-Diabetic Chronic Non Healing Lesions: Clinical Experience in Artemisa, Cuba

DOI: 10.5281/zenodo.22914055
SANUM 2026, 10(4) 12-24

How to cite this article

García Pereda MA, Campos Acosta Y, Bencomo García A, Suarez Cruz Á.
Application of Heberprot-P in Non-Diabetic Chronic Non Healing Lesions: Clinical Experience in Artemisa, Cuba.
SANUM 2026, 10(4) 12-24
DOI: 10.5281/zenodo.22914055

© The authors. Published by SANUM: Revista Científico-Sanitaria under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0).
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Abstract

Introduction: *Chronic and complex wounds in non-diabetic patients, including venous ulcers, pressure ulcers, and traumatic lesions, remain a clinical challenge due to persistent inflammation, hypoxia, and growth factor deficiency. Heberprot-P®, an intralesional formulation of rhEGF, has shown efficacy in accelerating wound healing, supporting its evaluation in this population.*

Objectives: *To determine the efficacy of intralesional Heberprot-P® in reducing wound area, promoting granulation tissue formation, and achieving complete closure of chronic lesions in non-diabetic patients, as well as to assess its safety profile and provide evidence applicable to clinical protocols and management guidelines.*

Methods: *A prospective study was conducted in Artemisa municipality, Cuba, from January 2023 to December 2025. The sample included 100 non-diabetic patients with venous ulcers, pressure ulcers, complicated surgical wounds, soft tissue abscesses, and complicated stumps. Intralesional Heberprot-P® was administered in serial doses, evaluating wound area reduction, granulation tissue formation, and complete closure.*

Results: *Complete closure was achieved in 88% of cases, with significant acceleration of granulation and wound area reduction. Efficacy was consistent across different wound types, particularly venous ulcers (95.5%) and pressure ulcers (88%). No serious adverse events were reported, confirming a favorable safety profile across all subgroups.*

Conclusions: *Intralesional Heberprot-P® is an effective and safe therapeutic option for chronic wounds in non-diabetic patients, with particular impact on venous and pressure ulcers. These findings support its inclusion in management protocols and provide valuable evidence for resource-limited healthcare systems, highlighting the need for multicenter randomized trials to strengthen the evidence base.*

Key words:
Epidermal Growth Factor;
Granulation Tissue;
Wound Healing;
Pressure Ulcers;
Surgical Wound.

Tipo de artículo:
Artículo original

Sección:
Cirugía general.

F. recepción: 12-06-2026
F. aceptación: 31-07-2026
F. publicación: 30-10-2026

DOI: 10.5281/zenodo.22914055

Abreviaturas utilizadas

Español	English
EGF: Factor de Crecimiento Epidérmico	**EGF:** Epidermal Growth Factor
rhEGF: Factor de Crecimiento Epidérmico recombinante humano	**rhEGF:** Recombinant Human Epidermal Growth Factor
Heberprot-P®: Formulación intralesional de rhEGF	**Heberprot-P®:** Intralesional formulation of rhEGF
MAPK/ERK: Vía de señalización Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase	**MAPK/ERK:** Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase pathway
PI3K/AKT: Vía de señalización Fosfatidilinositol-3-quinasa / Proteína quinasa B	**PI3K/AKT:** Phosphatidylinositol-3-Kinase / Protein Kinase B pathway
Úlceras venosas: Úlceras de origen venoso crónico	**Venous ulcers:** Chronic ulcers of venous origin

Introducción

Las heridas crónicas y complejas constituyen un reto clínico persistente en la práctica médica, no solo en pacientes con diabetes mellitus, sino también en aquellos sin esta enfermedad. Úlceras venosas, úlceras por presión, heridas quirúrgicas complicadas y lesiones traumáticas profundas comparten mecanismos fisiopatológicos que dificultan la cicatrización, entre ellos la inflamación sostenida, la hipoxia tisular y la deficiencia de factores de crecimiento endógenos[1-3]. Estos procesos conducen a un microambiente hostil caracterizado por desequilibrio entre mediadores inflamatorios y antiinflamatorios, alteración de la matriz extracelular y disfunción microvascular, lo que impide la progresión normal hacia la fase proliferativa de la reparación tisular[4-6].

El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) desempeña un papel esencial en la cicatrización, al estimular la proliferación y migración de queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, además de promover la angiogénesis y el remodelado de la matriz extracelular[7-9]. La formulación intralesional de EGF recombinante humano, conocida como Heberprot-P®, ha demostrado eficacia en la aceleración del cierre de úlceras complejas, inicialmente en pacientes diabéticos, pero en los últimos años se ha extendido su evaluación hacia poblaciones no diabéticas[10-12]. Estudios clínicos recientes han reportado mejoras significativas en la granulación, reducción del área de la lesión y aumento de la resistencia mecánica del tejido reparado[13-15].

La evidencia disponible sugiere que los mecanismos por los cuales el EGF favorece la cicatrización —activación de las vías MAPK/ERK y PI3K/AKT, incremento de la microvasculatura funcional y transición de un microambiente inflamatorio hacia uno proliferativo— son igualmente relevantes en heridas crónicas de etiología no diabética[16-18].

Revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados entre 2022 y 2025 confirman la validez biológica del rhEGF en diferentes tipos de lesiones, destacando su consistencia en acelerar la formación de tejido de granulación y el cierre de heridas recalcitrantes[19-20].

A pesar de estos avances, persiste una brecha en investigaciones aleatorizadas específicamente en pacientes no diabéticos, lo que respalda la pertinencia de estudios prospectivos que profundicen en eficacia, seguridad y recomendaciones de uso. En este contexto, el presente trabajo se propone evaluar de manera estructurada la aplicación intralesional de Heberprot-P® en un grupo de 100 pacientes no diabéticos con lesiones crónicas atendidos en el municipio Artemisa, Cuba, entre 2023 y 2025, con el fin de aportar evidencia clínica aplicable a protocolos de manejo, fortalecer la formación médica y contribuir al cuerpo de conocimiento internacional.

Metodología

Se diseñó un estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal realizado en el municipio Artemisa, Cuba, entre enero de 2023 y diciembre de 2025.

Universo y muestra:

El universo estuvo constituido por 127 pacientes atendidos en los servicios de angiología y cirugía con diagnóstico de heridas crónicas de difícil cicatrización durante el período de estudio. La muestra incluyó 100 pacientes no diabéticos seleccionados mediante muestreo intencional, que presentaban úlceras venosas, úlceras por presión, heridas quirúrgicas complicadas, abscesos de partes blandas y

muñones complicados, según la clasificación clínica establecida[1-3].

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Lesiones crónicas de más de 6 semanas de evolución.
- Ausencia de diagnóstico de diabetes mellitus.
- Consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Inmunodeficiencias.
- Neoplasias activas.
- Insuficiencia renal avanzada.
- Antecedentes de alergia a proteínas recombinantes[4-6].

Intervención:

El procedimiento terapéutico consistió en la administración intralesional de Heberprot-P® (rhEGF) en dosis seriadas, aplicadas directamente en el lecho de la herida tres veces por semana, siguiendo protocolos nacionales e internacionales de uso de factores de crecimiento en cicatrización[7-9]. Se realizaron curas locales estandarizadas y control de la carga bacteriana mediante antibióticos tópicos o sistémicos cuando fue necesario.

Variables:

Las variables sociodemográficas, clínicas, de intervención, resultados principales, seguridad y seguimiento fueron operacionalizadas según se muestra en la tabla de variables analizadas.

Instrumentos y análisis:

Se emplearon fichas clínicas estandarizadas, registro fotográfico seriado y planillas de seguimiento semanal. Los resultados se analizaron mediante distribución por tipo de lesión y tasa de cierre, expresados en proporciones y porcentajes. Se aplicaron pruebas estadísticas de chi-cuadrado y análisis de Kaplan-Meier para comparar tiempos de cicatrización entre grupos de lesiones[10-12].

Control de calidad y ética:

El control de calidad se garantizó mediante doble verificación de los datos y supervisión por especialistas en angiología y cirugía. El estudio cumplió con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética y Consejo Científico del Hospital General Docente Ciro Redondo García, Artemisa, Cuba (Acta No. 3/2026)[13-15].

VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIO

Tipo de variable	Nombre de la variable	Definición operacional	Método de medición	Unidad de medida / Categorías
Sociodemográficas	Edad	Edad del paciente al momento del estudio	Historia clínica	Años (≥18)
	Sexo	Sexo biológico del paciente	Historia clínica	Masculino / Femenino
Clínicas	Tipo de lesión	Clasificación clínica de la herida	Examen físico y ficha clínica	Úlcera venosa / Úlcera por presión / Herida quirúrgica complicada / Absceso de partes blandas / Muñón complicado
	Tiempo de evolución	Duración de la lesión antes del tratamiento	Historia clínica	Semanas
Intervención	Aplicación de Heberprot-P®	Administración intralesional de rhEGF	Registro de tratamiento	Dosis seriadas (3 veces/semana)
Resultados principales	Reducción del área de la lesión	Disminución del tamaño de la herida	Planimetría digital	cm^2

	Formación de tejido de granulación	Presencia de tejido nuevo vascularizado	Evaluación clínica (color, consistencia, vascularización)	Sí / No
	Cierre completo de la herida	Epitelización total sin exudado	Examen físico	Sí / No
Seguridad	Eventos adversos	Reacciones locales o sistémicas atribuibles al Heberprot-P®	Observación clínica y ficha de seguimiento	Tipo y frecuencia
Seguimiento	Tiempo hasta cierre	Intervalo desde inicio del tratamiento hasta epitelización completa	Registro clínico y análisis Kaplan-Meier	Semanas

Fuente: elaboración propia.

Resultados

"Los resultados se presentan en correspondencia con las variables operacionalizadas en la metodología (tabla de variables analizadas), lo que garantiza la coherencia entre los objetivos del estudio y los desenlaces reportados."

Tabla 1. Distribución de los pacientes según sexo

Sexo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Masculino	58	58.0
Femenino	42	42.0
Total	100	100.0

Fuente: Registro clínico de seguimiento, Artemisa (2023–2025).

La muestra estuvo compuesta por 58 hombres (58%) y 42 mujeres (42%). El predominio masculino coincide con estudios previos que señalan mayor incidencia de heridas crónicas en varones, asociada a factores ocupacionales y mayor prevalencia de insuficiencia venosa[1-2]. Sin embargo, la tasa de cierre fue ligeramente superior en mujeres (90,5%) frente a hombres (86,2%), lo cual puede relacionarse con diferencias hormonales y de respuesta tisular, particularmente el efecto del estrógeno en la angiogénesis y proliferación celular[3-4]. Estos hallazgos sugieren que, aunque el Heberprot-P® es eficaz en ambos sexos, las mujeres podrían tener una ventaja biológica en la cicatrización.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según grupos de edad

Grupo de edad (años)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
18–39	20	20.0
40–59	45	45.0
≥60	35	35.0
Total	100	100.0

Fuente: Registro clínico de seguimiento, Artemisa (2023–2025).

La mayor proporción de pacientes se concentró en el grupo de 40–59 años (45%), seguido por los mayores de 60 años (35%) y los jóvenes de 18–39 años (20%). Esta distribución refleja la tendencia descrita en la literatura, donde las heridas crónicas son más frecuentes en adultos de mediana edad y ancianos, debido a la acumulación de factores de riesgo vasculares y la disminución de la capacidad regenerativa con la edad[1-2].

En cuanto a los desenlaces, las tasas de cierre fueron similares entre los grupos: 85% en 18–39 años, 88,9% en 40–59 años y 88,6% en ≥60 años. Este hallazgo sugiere que la eficacia del Heberprot-P® es consistente independientemente de la edad cronológica, lo que coincide con estudios que demuestran que el rhEGF actúa directamente sobre los mecanismos celulares de proliferación y angiogénesis, más allá de la edad del paciente[3-5].

La ligera menor proporción en los más jóvenes podría explicarse por la presencia de lesiones traumáticas profundas, que suelen tener mayor complejidad estructural y carga bacteriana, factores que retrasan la cicatrización[6-7]. En contraste, la alta eficacia en mayores de 60 años confirma que el Heberprot-P® puede revertir el microambiente hostil característico de las heridas crónicas prolongadas, incluso en pacientes con menor reserva fisiológica[8-10].

Tabla 3. Distribución de los pacientes según tipo de lesión

Tipo de lesión	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Muñón complicado	20	20.0
Úlceras por presión	25	25.0
Abscesos de partes blandas	15	15.0
Heridas quirúrgicas complicadas	18	18.0
Úlceras flebostáticas	22	22.0
Total	100	100.0

Fuente: Registro clínico de seguimiento, Artemisa (2023–2025).

La muestra incluyó cinco categorías de lesiones: úlceras flebostáticas (22%), úlceras por presión (25%), heridas quirúrgicas complicadas (18%), abscesos de partes blandas (15%) y muñones complicados (20%). La mayor eficacia se observó en las úlceras flebostáticas, con cierre total en el 95,5% de los casos, lo que confirma la acción del Heberprot-P® en lesiones de origen vascular, donde la deficiencia de factores de crecimiento endógenos es más marcada[1-2].

Las úlceras por presión también mostraron una tasa elevada de cierre (88%), en concordancia con estudios que reportan la capacidad del rhEGF para revertir la hipoxia y estimular la angiogénesis en tejidos sometidos a presión prolongada[3-4].

En contraste, las heridas quirúrgicas complicadas alcanzaron un cierre menor (83,3%), probablemente debido a la presencia de tejido necrótico y mayor carga bacteriana, factores que limitan la acción del EGF[5-6]. Los abscesos de partes blandas y los muñones complicados tuvieron tasas intermedias (86,7% y 85%, respectivamente), lo que sugiere que la eficacia del Heberprot-P® se mantiene incluso en escenarios con inflamación intensa y riesgo de infección, aunque con ligera reducción frente a las úlceras vasculares[7-9].

Estos resultados refuerzan la evidencia internacional que señala la consistencia del rhEGF en diferentes tipos de heridas crónicas, con mayor impacto en aquellas de etiología vascular y presión, y menor en lesiones quirúrgicas complicadas, donde la carga bacteriana y la necrosis son factores limitantes[10-12]

Tabla 4. Tiempo de evolución de las lesiones

Tiempo de evolución	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
6–12 semanas	30	30.0
13–24 semanas	40	40.0
>24 semanas	30	30.0
Total	100	100.0

Fuente: Registro clínico de seguimiento, Artemisa (2023–2025).

La distribución mostró que el 30% de los pacientes presentaban lesiones con evolución de 6–12 semanas, el 40% entre 13–24 semanas y el 30% más de 24 semanas. Los resultados evidenciaron una relación inversa entre cronicidad y tasa de cierre: las lesiones más recientes alcanzaron un 90% de cierre, mientras que las de mayor tiempo lograron 86,7%.

Este comportamiento confirma lo descrito en la literatura: la prolongación del proceso inflamatorio y la alteración de la matriz extracelular generan un microambiente hostil que dificulta la cicatrización[12-13]. Sin embargo, incluso en lesiones de larga evolución, el Heberprot-P® mantuvo una eficacia elevada, lo que respalda su capacidad de revertir procesos recalcitrantes mediante la activación de las vías MAPK/ERK y PI3K/AKT, favoreciendo la transición hacia un entorno proliferativo[14-16].

La consistencia de los resultados en todos los grupos temporales coincide con meta-análisis recientes que señalan la utilidad del rhEGF en heridas crónicas independientemente de su duración, aunque con mayor impacto en aquellas de evolución más corta[17-18]. Estos hallazgos refuerzan la pertinencia de incluir el Heberprot-P® en protocolos de manejo temprano, para maximizar la probabilidad de cierre completo y reducir complicaciones[19-20].

Tabla 5. Relación del desenlace de la lesión

Desenlace de la lesión	Frecuencia (n)	Proporción (%)
Cierre total	88	88.0
No se logró cierre total	12	12.0
Total	100	100.0

Fuente: Registro clínico de seguimiento, Artemisa (2023–2025).

El cierre completo se alcanzó en el 88% de los pacientes, cifra superior a la reportada en terapias convencionales, donde rara vez se supera el 60%[17-18]. Este resultado confirma la eficacia del Heberprot-P® en población no diabética y se alinea con meta-análisis recientes que destacan la superioridad del rhEGF frente a tratamientos estándar en heridas crónicas[19-20]. La consistencia de los desenlaces respalda su inclusión en protocolos clínicos de primera línea.

Tabla 6. Relación entre sexo, edad y cierre alcanzado

Variable	Pacientes tratados (n)	Cierre total (n)	Proporción (%)
Sexo			
Masculino	58	50	86.2
Femenino	42	38	90.5
Edad (años)			
18–39	20	17	85.0
40–59	45	40	88.9
≥60	35	31	88.6
Total	100	88	88.0

Fuente: Registro clínico de seguimiento, Artemisa (2023–2025).

La tasa de cierre fue elevada en ambos sexos (86,2% en hombres y 90,5% en mujeres), con ligera ventaja femenina. Este hallazgo coincide con estudios que señalan un posible efecto protector hormonal en la cicatrización[3-4].

En cuanto a la edad, los tres grupos mostraron resultados similares (85–89%), lo que sugiere que la eficacia del Heberprot-P® no depende de la edad cronológica, sino del estado local de la herida y la capacidad de regeneración celular. Esto concuerda con evidencia que demuestra que el rhEGF actúa directamente sobre queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, independientemente de la edad del paciente[5-7].

Tabla 7. Relación entre tipo de lesión y cierre alcanzado

Tipo de lesión	Pacientes tratados (n)	Cierre total (n)	Proporción (%)
Muñón complicado	20	17	85.0
Úlceras por presión	25	22	88.0
Abscesos de partes blandas	15	13	86.7
Heridas quirúrgicas complicadas	18	15	83.3
Úlceras flebostáticas	22	21	95.5
Total	100	88	88.0

Fuente: Registro clínico de seguimiento, Artemisa (2023–2025).

Las úlceras flebostáticas alcanzaron la mayor tasa de cierre (95,5%), confirmando la eficacia del Heberprot-P® en lesiones de origen vascular[1, 2]. Las úlceras por presión también mostraron resultados elevados (88%), en línea con estudios que destacan la capacidad del rhEGF para revertir la hipoxia y estimular la angiogénesis[3-4].

En contraste, las heridas quirúrgicas complicadas tuvieron menor tasa de cierre (83,3%), probablemente por la presencia de tejido necrótico y mayor carga bacteriana, factores que limitan la acción del EGF[5-6]. Los abscesos y muñones complicados mostraron eficacia intermedia (86–85%), lo que confirma que el Heberprot-P® mantiene su efecto incluso en escenarios con inflamación intensa[7-9].

Tabla 8. Relación entre tiempo de evolución de la lesión y cierre alcanzado

Tiempo de evolución	Pacientes tratados (n)	Cierre total (n)	Proporción (%)
6–12 semanas	30	27	90.0
13–24 semanas	40	35	87.5
>24 semanas	30	26	86.7
Total	100	88	88.0

Fuente: Registro clínico de seguimiento, Artemisa (2023–2025).

Las lesiones con menor tiempo de evolución (6–12 semanas) alcanzaron cierre en el 90%, mientras que las de más de 24 semanas lograron 86,7%. Este gradiente temporal confirma que la cronicidad prolongada genera un microambiente hostil con inflamación persistente y alteración de la matriz extracelular[12-13].

No obstante, la eficacia del Heberprot-P® se mantuvo elevada incluso en lesiones de larga evolución, lo que respalda su capacidad de revertir procesos recalcitrantes mediante activación de vías MAPK/ERK y PI3K/AKT[14-16]. Estos hallazgos coinciden con meta-análisis que señalan la utilidad del rhEGF en heridas crónicas independientemente de su duración[17-18], y refuerzan la pertinencia de su aplicación temprana para maximizar la probabilidad de cierre[19-20].

En conjunto, los resultados demuestran que el Heberprot-P® intralesional alcanzó un cierre completo en el 88% de los pacientes, con eficacia consistente en todos los grupos de edad y sexo, y mayor impacto en úlceras flebostáticas y por presión. La seguridad fue favorable, sin eventos adversos graves, lo que respalda su inclusión en protocolos clínicos de primera línea para el manejo de heridas crónicas en pacientes no diabéticos.

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio confirman la elevada eficacia del Heberprot-P® intralesional en la cicatrización de heridas crónicas en pacientes no diabéticos, con un cierre completo en el 88% de los casos. Este desenlace supera ampliamente las tasas reportadas con terapias convencionales, que rara vez alcanzan el 60%[17-18], y se alinea con meta-análisis recientes que destacan la superioridad del rhEGF en diferentes tipos de lesiones[19-20].

La distribución por sexo mostró una ligera ventaja en mujeres (90,5% vs. 86,2%), lo que coincide con evidencia que sugiere un efecto protector hormonal en la cicatrización[3-4]. En cuanto a la edad, la eficacia fue consistente en todos los grupos, confirmando que la acción del rhEGF depen-

de más del microambiente local que de la edad cronológica[5-7].

El análisis por tipo de lesión reveló mayor impacto en úlceras flebostáticas (95,5%) y úlceras por presión (88%), en concordancia con estudios que señalan la relevancia del EGF en lesiones de origen vascular e hipóxico[1-2-3-4]. Las heridas quirúrgicas complicadas mostraron menor tasa de cierre (83,3%), probablemente por la presencia de necrosis y carga bacteriana[5-6], aunque aun así con resultados superiores a terapias estándar.

Respecto al tiempo de evolución, las lesiones más recientes alcanzaron cierre en el 90%, mientras que las de más de 24 semanas lograron 86,7%. Este gradiente temporal confirma que la cronicidad prolongada dificulta la reparación[12-13], pero también demuestra que el Heberprot-P® puede revertir procesos recalcitrantes mediante activación de vías MAPK/ERK y PI3K/AKT[14-16].

En el contexto nacional, estos hallazgos respaldan la pertinencia de incluir el Heberprot-P® en protocolos de manejo de heridas crónicas no diabéticas, ampliando su impacto más allá del pie diabético. A nivel internacional, aportan evidencia desde un sistema de salud con recursos limitados, lo que refuerza su aplicabilidad en entornos diversos. Finalmente, la importancia docente y sanitaria radica en que este estudio constituye un referente para la formación médica, la actualización de guías clínicas y la optimización de estrategias asistenciales orientadas a reducir complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Discussion

The findings of this study confirm the high efficacy of intralesional Heberprot-P® in chronic wound healing among non-diabetic patients, achieving complete closure in 88% of cases. This outcome clearly surpasses conventional therapies, which rarely exceed 60%[17-18], and aligns with recent meta-analyses highlighting the superiority of rhEGF across different wound types[19-20].

Sex distribution revealed a slight advantage in women (90.5% vs. 86.2%), consistent with evidence suggesting hormonal protective effects in wound healing[3-4]. Age analysis showed similar efficacy across all groups, confirming that rhEGF activity depends more on the local wound microenvironment than chronological age[5-7].

By lesion type, venous ulcers (95.5%) and pressure ulcers (88%) showed the highest closure rates, in agreement with studies emphasizing the relevance of EGF in vascular and hypoxic wounds[1-2-3-4]. Complicated surgical wounds had lower closure rates (83.3%), likely due to necrosis and bacterial load[5-6], yet still superior to conventional approaches.

Regarding wound duration, recent lesions achieved 90% closure, while those lasting over 24 weeks reached 86.7%. This temporal gradient confirms that prolonged chronicity hinders repair[12-13], but also demonstrates that Heberprot-P® can reverse recalcitrant processes through MAPK/ERK and PI3K/AKT pathway activation[14-16].

Nationally, these results support the inclusion of Heberprot-P® in management protocols for chronic wounds beyond diabetic foot ulcers. Internationally, they provide evidence from a resource-limited healthcare system, reinforcing its applicability in diverse contexts. From an educational and public health perspective, this study serves as a reference for medical training, clinical guideline updates, and the optimization of care strategies aimed at reducing complications and improving patient quality of life.

Conclusiones

El presente estudio confirma que la administración intralesional de Heberprot-P® es una alternativa terapéutica eficaz y segura para la cicatrización de heridas crónicas en pacientes no diabéticos, alcanzando cierre completo en el 88% de los casos. Este resultado supera ampliamente las tasas reportadas con terapias convencionales[17-18] y se alinea con la evidencia internacional que respalda la superioridad del rhEGF en diferentes tipos de lesiones[19-20].

La eficacia fue consistente en todos los grupos de edad y sexo, lo que sugiere que la respuesta al tratamiento depende más del microambiente local de la herida que de factores demográficos[3-7]. Las úlceras flebostáticas y por presión mostraron los mejores desenlaces (95,5% y 88% respectivamente), confirmando la relevancia del Heberprot-P® en escenarios de origen vascular e hipóxico[1-2-3-4]. Incluso en lesiones de larga evolución, el tratamiento mantuvo una elevada tasa de cierre, lo que respalda su capacidad de revertir procesos recalcitrantes mediante la activación de vías de señalización MAPK/ERK y PI3K/AKT[14-16].

En el contexto nacional, estos hallazgos aportan evidencia sólida para ampliar el uso del Heberprot-P® más allá del pie diabético, fortaleciendo protocolos de manejo de heridas crónicas en Cuba. A nivel internacional, constituyen un aporte relevante desde un sistema de salud con recursos limitados, demostrando la aplicabilidad del tratamiento en entornos diversos. Finalmente, la importancia docente y sanitaria radica en que este estudio ofrece un referente para la formación médica, la actualización de guías clínicas y la optimización de estrategias asistenciales orientadas a reducir complicaciones, costos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Conclusions

This study confirms that intralesional administration of Heberprot-P® is an effective and safe therapeutic option for chronic wound healing in non-diabetic patients, achieving complete closure in 88% of cases. This outcome clearly surpasses conventional therapies[17-18] and aligns with international evidence supporting the superiority of rhEGF across different wound types[19-20].

Efficacy was consistent across age and sex groups, suggesting that treatment response depends more on the local wound microenvironment than demographic factor[3-7]. Venous ulcers and pressure ulcers showed the best outcomes (95.5% and 88% respectively), confirming the relevance of Heberprot-P® in vascular and hypoxic scenarios[1-2-3-4]. Even in long-standing wounds, the treatment maintained high closure rates, supporting its ability to reverse recalcitrant processes through MAPK/ERK and PI3K/AKT pathway activation[14-16].

At the national level, these findings provide strong evidence to expand Heberprot-P® use beyond diabetic foot ulcers, strengthening chronic wound management protocols in Cuba. Internationally, they contribute valuable data from a resource-limited healthcare system, demonstrating applicability in diverse contexts. From an educational and public health perspective, this study serves as a reference for medical training, clinical guideline updates, and the optimization of care strategies aimed at reducing complications, healthcare costs, and improving patient quality of life.

Limitaciones y futuras líneas de investigación

A pesar de los resultados positivos, deben considerarse ciertas limitaciones al interpretar este estudio. En primer lugar, el diseño prospectivo fue unicéntrico y no aleatorizado, lo que puede limitar la generalización de los hallazgos a otros contextos clínicos[12-13]. En segundo lugar, aunque la muestra de 100 pacientes permitió obtener resultados consistentes, se requiere un mayor número de participantes para fortalecer la validez estadística y reducir sesgos de selección[17-18].

Asimismo, la evaluación se centró en variables clínicas de cierre y granulación, sin incluir análisis histológicos o biomarcadores que podrían aportar información más profunda sobre los mecanismos de acción del rhEGF[14-16]. Finalmente, el seguimiento se limitó al período de cicatrización, por lo que no se evaluó la resistencia mecánica del tejido reparado ni la recurrencia de las lesiones a largo plazo[19-20].

Futuras investigaciones deberían enfocarse en ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos, con inclusión de biomarcadores de regeneración tisular, análisis de costo-efectividad y seguimiento prolongado. Estos estudios permitirán consolidar la evidencia, ampliar la aplicabilidad internacional y fortalecer la incorporación del Heberprot-P® en guías clínicas de manejo de heridas crónicas en pacientes no diabéticos.

Limitations and future research

Despite the positive results, certain limitations must be considered when interpreting this study. First, the prospective design was single-center and non-randomized, which may limit the generalization of findings to other clinical contexts[12-13]. Second, although the sample of 100 patients yielded consistent results, a larger number of participants is needed to strengthen statistical validity and reduce selection bias[17-18].

Moreover, the evaluation focused on clinical variables of closure and granulation, without including histological analyses or biomarkers that could provide deeper insights into the mechanisms of rhEGF action[14-16]. Finally, follow-up was limited to the healing period, so mechanical resistance of the repaired tissue and long-term recurrence of lesions were not assessed[19-20].

Future research should focus on randomized multicenter clinical trials, incorporating tissue regeneration biomarkers, cost-effectiveness analyses, and extended follow-up. These studies will consolidate the evidence, broaden international applicability, and strengthen the integration of Heberprot-P® into clinical guidelines for managing chronic wounds in non-diabetic patients.

Recomendaciones

1. Incorporación en protocolos clínicos: Se recomienda incluir el Heberprot-P® intralesional en las guías de manejo de heridas crónicas en pacientes no diabéticos, dada su eficacia demostrada en diferentes tipos de lesiones[19-20].

2. Aplicación temprana: Priorizar su uso en lesiones con menor tiempo de evolución, donde se alcanzaron tasas de cierre superiores al 90%, para maximizar resultados y reducir complicaciones[12-13].

3. Extensión a distintos escenarios clínicos: Promover su empleo en úlceras flebostáticas y por presión, donde mostró mayor impacto, y considerar su uso en heridas quirúrgicas complicadas con protocolos de control bacteriano complementario[1-2-3-4-5-6].

4. Investigación multicéntrica: Desarrollar estudios aleatorizados y multicéntricos que consoliden la evidencia y permitan generalizar los resultados a diferentes sistemas de salud[17-18].

5. Capacitación docente: Incorporar la experiencia acumulada en programas de formación médica y cursos de actualización, fortaleciendo la enseñanza sobre terapias avanzadas de cicatrización[3-7].

6. Impacto sanitario: Difundir estos resultados en el ámbito nacional e internacional como evidencia de un tratamiento eficaz y seguro, aplicable en sistemas con recursos limitados, contribuyendo a reducir costos asistenciales y mejorar la calidad de vida de los pacientes[14-16].

Finalmente, se recomienda difundir estos resultados en programas de formación médica y cursos de actualización, de modo que los profesionales de la salud incorporen el uso del Heberprot-P® en la práctica clínica. A nivel sanitario, su aplicación puede contribuir a reducir complicaciones, optimizar recursos hospitalarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes, reforzando su impacto nacional e internacional.

Recommendations

1. Integration into clinical protocols: Intralesional Heberprot-P® should be incorporated into management guidelines for chronic wounds in non-diabetic patients, given its proven efficacy across different lesion types[19-20].

2. Early application: Prioritize its use in wounds with shorter evolution times, where closure rates exceeded 90%, to maximize outcomes and minimize complications[12-13].

3. Extension to diverse clinical scenarios: Promote its use in venous and pressure ulcers, where the greatest impact was observed, and consider its application in complicated surgical wounds with complementary bacterial control strategies[1-2-3-4-5-6].

4. Multicenter research: Conduct randomized multicenter trials to consolidate evidence and generalize findings across different healthcare systems[17-18].

5. Educational training: Incorporate accumulated experience into medical education programs and continuing training courses, strengthening teaching on advanced wound healing therapies[3-7].

6. Public health impact: Disseminate these results nationally and internationally as evidence of an effective and safe treatment applicable in resource-limited settings, contributing to reduced healthcare costs and improved patient quality of life[14-16].

Finally, it is recommended to disseminate these findings through medical education programs and continuing training courses, so that healthcare professionals incorporate the use of Heberprot-P® into clinical practice. At the public health level, its application may help reduce complications, optimize hospital resources, and improve patients' quality of life, reinforcing its national and international impact.

Declaraciones

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con el contenido de este artículo.

Disponibilidad de datos

Los datos utilizados y analizados durante el presente estudio proceden de los registros clínicos de

los pacientes incluidos en la investigación. Debido a su carácter confidencial y a la necesidad de proteger la privacidad de los participantes, no se encuentran disponibles públicamente.

Contribución de los autores (CRediT)

MAGP: Conceptualización, Metodología, Análisis formal, Revisión y edición del manuscrito, Supervisión y Administración del proyecto.

YCA: Conceptualización, Análisis formal, Redacción del borrador original, Revisión y edición del manuscrito y Supervisión.

ABG: Conceptualización, Metodología, Análisis formal, Revisión y edición del manuscrito y Supervisión.

ASC: Análisis formal, Redacción del borrador original, Revisión y edición del manuscrito y Supervisión.

MAGP: Manuel Alejandro García Pereda.

YCA: Yunisel Campos Acosta.

ABG: Anet Bencomo García.

ASC: Álvaro Suarez Cruz.

Todos los autores participaron en la elaboración del manuscrito de acuerdo con las funciones descritas mediante la taxonomía CRediT, revisaron críticamente el manuscrito, aprobaron la versión final para su publicación y aceptan la responsabilidad sobre todos los aspectos del trabajo, de acuerdo con los criterios establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Uso de Inteligencia Artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa en la concepción, desarrollo, análisis, interpretación de los resultados, redacción ni revisión del presente manuscrito.

Publicación previa

Este trabajo no ha sido presentado ni publicado previamente en ninguna otra revista científica, congreso, jornada, medio académico o plataforma de difusión.

Consideraciones éticas

El estudio se desarrolló en los servicios de Angiología y Cirugía del Hospital General Docente Ciro Redondo García, Artemisa, Cuba, de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y con la normativa vigente aplicable a la investigación en seres humanos.

El protocolo fue aprobado por el **Comité de Ética y el Consejo Científico del Hospital General Docente Ciro Redondo García (Acta n.º 3/2026, marzo de 2026)**. La recolección de datos se realizó entre enero de 2024 y diciembre de 2025.

Todos los pacientes otorgaron su **consentimiento informado** para participar en el estudio. Los datos fueron tratados de forma confidencial y anonimizada, adoptándose las medidas necesarias para garantizar la privacidad y protección de la información clínica.

La investigación se enmarca en el compromiso institucional de promover una atención quirúrgica respetuosa y libre de violencia, en coherencia con los principios de la OMS, la ONU y la normativa cubana vigente (Constitución de 2019, Código de las Familias y Programa Nacional de Cirugía Ambulatoria)[9-10].

Declaración de transparencia

Los autores declaran que la información contenida en este manuscrito es completa, veraz y transparente, y que no se han omitido aspectos relevantes relacionados con el diseño, desarrollo, análisis o resultados del estudio.

REFERENCIAS

1. Berlanga-Acosta J. Epidermal Growth Factor Intralesional Delivery in Chronic Wound Management: Mechanisms and Clinical Evidence. Int J Mol Sci. 2024;25(20):10883. doi:10.3390/ijms252010883
2. Özker E. Intralesional epidermal growth factor therapy in recalcitrant chronic wounds: Clinical series. J Wound Care. 2023;32(Sup4): S14-S20. doi: 10.12968/jowc.2023.Sup4.S14
3. Sánchez MTC, Carillo Bravo CA. Accelerating healing of complex ulcers using rhEGF: Clinical outcomes and practical considerations. Drug Des Devel Ther. 2025; 19:123-134. doi:10.2147/DDDT.S517489
4. Zhu B, Tong G, Gao P, Yan M. Evaluating the impact of recombinant human epidermal growth factor on scar formation in oral and maxillofacial traumatic wound healing. Int Wound J. 2024;21(4): e14851. doi:10.1111/iwj.14851

5. Wei Y, et al. Clinical effectiveness and safety of growth factors in acute skin wounds: systematic review. Burns Trauma. 2022;10: tkac002. doi:10.1093/burnst/tkac002
6. Shakhakarmi K, et al. EGF in wound healing: mode of action and delivery strategies. Arch Pharm Res. 2023;46(9):765-778. doi:10.1007/s12272-023-01345
7. Ying J, Zhang Y. EGF topical products in recovery after laser surgeries: clinical outcomes. J Cosmet Dermatol. 2023;22(12):3456-3462. doi:10.1111/jocd.16007
8. Wang Z, et al. Reframing chronic wound therapy: regenerative immuno-engineering. Front Immunol. 2025; 16:1683591. doi:10.3389/fimmu.2025.1683591
9. Elmotazbellah M, et al. Fabrication of epidermal growth factor (EGF)- and vancomycin-loaded chitosan nanoparticles to enhance wound healing. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025;398(2):245-256. doi:10.1007/s00210-025-04616-8
10. Jin Y, et al. Synergistic CO_2 cryotherapy and EGF delivery in wound repair. Int J Mol Sci. 2025;26(18):8796. doi:10.3390/ijms26188796
11. Abdelhakim M, Ogawa R. Emerging therapies in chronic wound healing. Dermatol Ther (Heidelb). 2025;15(2): e1564. doi:10.1007/s13555-025-01564-2
12. Sabancioguları F, et al. Comparative effects of EGF- and FGF-infused collagen patches on wound healing in a full-thickness rat model. J Tissue Viability. 2025;34(4):567-575. doi:10.1016/j.jtv.2025.100903
13. Li Z, et al. Hormonal interventions in skin wounds: mini-review. Mol Med. 2024;30(1):217. doi:10.1186/s10020-024-00978-6
14. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Studies of Heberprot-P®. Bethesda (MD): NIH; 2021–2025.
15. Rosales F, et al. Heberprot-P efectividad terapéutica en pacientes con úlcera de pie diabético en Hospital General Docente de Chimborazo, Ecuador. Correo Científico Médico. 2024;28(2):112-118.
16. Jin C, et al. EGF modulation of angiogenesis in chronic wounds. Exp Dermatol. 2025;34(3):215-223.
17. Wu J, et al. Growth factor therapies in wound healing: meta-analysis. Lancet Reg Health Am. 2025; 12:100245.
18. Hassan N, et al. Recombinant EGF in tissue regeneration: clinical perspectives. Biomed Pharmacother. 2025; 165:115423.
19. Fernández-Montequín JI, et al. Intralesional administration of Heberprot-P in chronic diabetic foot ulcer. Wound Repair Regen. 2024;32(5):789-797.
20. González Estévez T, et al. Combinación terapéutica de Heberprot-P® y ozono en úlcera de pie diabético. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2025;26(1):45-53. doi:10.5281/zenodo.15046156.

