

Factor de crecimiento epidérmico para el tratamiento de las úlceras de pie diabético

Epidermal Growth Factor for the treatment of diabetic foot ulcers

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Factor de crecimiento epidérmico para el tratamiento de las úlceras de pie diabético

Epidermal Growth Factor for the treatment of diabetic foot ulcers

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Factor de crecimiento epidérmico para el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Estefanía Herrera Ramos, M^a del Mar Trujillo Martín, Renata Linertová, Ana M^a de Pascual Medina, Javier Aragón Sánchez, Isabel Andia Ortiz, Francisco J Iruzubieta Barragán, Marta Ferrer Solá, Pedro Serrano Aguilar – Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 95 p.; 24 cm.

NIPO: 731-19-013-9

1. Úlcera de pie diabético 2. Factor de crecimiento epidérmico 3. Tecnología emergente.

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Dirección: M^a del Mar Trujillo-Martín

Autoría: Estefanía Herrera Ramos, M^a del Mar Trujillo Martín, Renata Linertová, Ana M^a de Pascual Medina, Javier Aragón Sánchez, Isabel Andia Ortiz, Francisco J Iruzubieta Barragán, Marta Ferrer Solá, Pedro Serrano Aguilar

Documentalista: Estefanía Herrera-Ramos

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018, conforme al Acuerdo de Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018.

Para citar este informe: Herrera-Ramos E, Trujillo-Martín MM, Linertová R, de Pascual Medina AM, Aragón Sánchez J, Andia Ortiz I, Iruzubieta Barragán FJ, Ferrer Solá M, Serrano-Aguilar P. Factor de crecimiento epidérmico para el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, SESCO 2018. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Información dirigida a gestores y profesionales sanitarios.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación.

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González Rodríguez por su apoyo técnico y a la empresa *Praxis Pharmaceutical S.A.* por la información facilitada.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: diciembre 2018

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Servicio Canario de la Salud

NIPO: Anticipo de edición

Contacto: mar.trujillomartin@sescs.es

Factor de crecimiento epidérmico para el tratamiento de las úlceras de pie diabético

Epidermal Growth Factor for the treatment of diabetic foot ulcers

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Índice

Siglas y acrónimos	9
Puntos clave	10
Key points	11
I. Introducción	13
I.1. Datos generales	13
I.1.1. Nombre de la tecnología	13
I.1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	13
I.1.3. Estado de desarrollo de la tecnología	14
I.1.4. Tipo de tecnología, relación con tecnologías previas, tecnología alternativa y/o en uso actual	14
I.1.5. Población diana	15
I.1.6. Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	15
I.2. Características clínicas	15
I.2.1. Ámbito de aplicación de la tecnología	16
I.2.2. Requerimiento para usar la tecnología	16
I.2.3. Coste y precio unitario	16
II. Objetivos	19
III. Metodología	21
III.1. Seguridad y efectividad	21
III.1.1. Criterios de selección de los estudios	21
III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	22
III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	23
III.1.5. Extracción y síntesis de datos	24
III.2. Coste-efectividad	24
III.3. Análisis de costes e impacto presupuestario	24
III.4. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, legales, sociales y relacionados con los pacientes.	25

IV. Resultados	27
IV.1. Seguridad y efectividad	27
IV.1.1 Resultado de la búsqueda bibliográfica	27
IV.1.2 Características de los estudios incluidos	27
IV.1.3 Calidad metodológica de los estudios incluidos	35
IV.1.4 Resultados de los estudios incluidos	37
IV.2. Coste-efectividad	45
IV.2.1 Características y resultados de los estudios incluidos	45
IV.2.2 Calidad metodológica de los estudios económicos incluidos	48
IV.3. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, legales, sociales y relacionados con los pacientes	49
V. Estudios en marcha	51
VI. Discusión	53
Contribución de los autores	57
Referencias	59
Anexos	63
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	63
Anexo 2. Escalas para evaluar riesgo de sesgo de los estudios incluidos	76
Anexo 3. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales	82
Anexo 4. Estudios excluidos	83
Anexo 5. Principales características de los estudios incluidos no considerados en el análisis.	86
Anexo 6. Tablas de evidencia de los estudios incluidos y considerados en el análisis.	87
Anexo 7. Resultado de la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos y considerados en el análisis.	94

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios	21
Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas	22
Tabla 3. Características de los estudios incluidos en el análisis. Efectividad y seguridad	29
Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los participantes en los estudios incluidos. Efectividad y seguridad	32
Tabla 5. Relación de medidas de resultado de los estudios incluidos	35
Tabla 6. Eventos adversos	38
Tabla 7. Eventos adversos graves en pacientes tratados con rhEGF. Yera-Alos (2013) [4,5]	39
Tabla 8. Resultados principales de los estudios incluidos	41
Tabla 9. Respuesta al tratamiento con rhEGF según etiología de la UPD. Yera-Alos (2013) [4,5]	42
Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas	46
Tabla 11. Resultados de las evaluaciones económicas	47
Tabla 12. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas	49

Índice de figuras

Figura 1. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios.....	28
---	----

Siglas y acrónimos

EC:	Ensayo clínico
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECnoA:	Ensayo clínico no aleatorizado
EO:	Estudio observacional
IC:	Intervalo de confianza
ICTRP:	Plataforma del registro internacional de ensayos clínicos (del inglés, <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>)
mg:	miligramo
ml:	mililitro
µl:	microlitro
rhEGF:	Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (del inglés, <i>recombinant human Epidermal Growth Factor</i>)
RedETS:	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS
Robins-I:	Riesgo de sesgo en estudios de intervención no aleatorizados (del inglés, <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i>)
RS:	Revisión sistemática
S.A.:	Sociedad anónima
SNS:	Servicio Nacional de Salud
SESCS:	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
UPD:	Úlcera de pie diabético
USD:	Dólar estadounidense (del inglés, <i>United States dollar</i>)

Puntos clave

- La mejor evidencia disponible actualmente sobre los efectos del rhEGF en el tratamiento de las UPD de grado 3 y 4 según la clasificación de Wagner está constituida por un solo ECA (N=149) con un alto riesgo de sesgo, un EO con grupo de comparación y un EO post-autorización sin grupo de comparación.
- En cuanto a la efectividad, según esta evidencia, la aplicación del rhEGF a una dosis de 75 µg como tratamiento adyuvante del cuidado habitual de las UPD produce un efecto favorable en comparación con el placebo o el cuidado habitual solo en cuanto a: la tasa de granulación completa al final del tratamiento, el tiempo requerido para la granulación completa de la úlcera, la tasa de curación (cierre) completa de la úlcera, y el tiempo requerido para la curación completa de la úlcera. Los resultados en cuanto al porcentaje de pacientes/úlceras que requirieron amputación son inconsistentes entre los estudios.
- Los estudios disponibles indican que el rhEGF es en general un tratamiento seguro para las UPD.
- Existe muy poca evidencia sobre el coste-efectividad del rhEGG para el tratamiento de las UPD y sin conclusiones claras.
- Para España no se ha establecido el coste unitario del rhEGF. Se necesita una evaluación completa para el contexto español.
- No se esperan cambios organizativos de relevancia en el caso de implantarse el uso del rhEGF para el tratamiento de las UPD. Tampoco existen aspectos éticos, legales y sociales importantes que deban tenerse en cuenta.

Key points

- The best evidence currently available on the effects of rhEGF in the treatment of grade 3 and 4 diabetic foot ulcers (DFUs) according to the Wagner classification consists of a single randomized clinical trial (N=149) with a high risk of bias, an observational study with comparison group and a post-authorisation observational study without comparison group.
- Regarding effectiveness, according to this evidence, the application of rhEGF at a dose of 75 µg as an adjuvant treatment to the usual care of DFU produces a favourable effect compared to placebo or just the usual treatment on: the rate of complete granulation at the end of treatment, the time required for complete granulation of the ulcer, the rate of complete healing (closure) of the ulcer, and the time required for complete healing of the ulcer. Results in terms of the percentage of patients/ulcers requiring amputation are inconsistent between studies.
- Available studies suggest that rhEGF is generally a safe treatment for DFUs.
- There is very little evidence and no clear conclusions on the cost-effectiveness of rhEGG for the treatment of DFU.
- The unit cost of rhEGF for Spain has not been established. A full assessment is needed for the Spanish context.
- No relevant organisational changes are expected in the case of the use of rhEGF for the treatment of DFUs. There are also no important ethical, legal and social aspects to be taken into account.

I. Introducción

I.1. Datos generales

I.1.1. Nombre de la tecnología

Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante o nepidermina.

Abreviaturas: rhEGF o FCEhr.

Producto comercial: EPIPROT®

I.1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

El rhEGF es una proteína de origen recombinante cuya síntesis se produce a partir de una cepa transformada de *Saccharomyces cerevisiae* [1]. Se trata de un medicamento que administra vía inyección intralesional y perilesional como adyuvante al tratamiento estándar de las heridas crónicas. Se postula que su uso estimula la formación de tejido de granulación útil en el lecho ulceroso y favorece el cierre de la herida, lo que ayuda a disminuir el riesgo de amputación.

El producto se presenta en viales que contienen un polvo liofilizado que debe almacenarse en frío (2-8 °C) y alejado de la acción directa del calor. La composición de cada vial es: rhEGF (0,075 mg), que es el principio activo del producto, sacarosa (15,000 mg), dextran 40 (5,000 mg), hidrogenofosfato de sodio (0,454 mg) y dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (1,061 mg).

Para su uso, el producto liofilizado se disuelve en 5 ml de agua estéril (o solución salina). El volumen del producto ya reconstituido se ha de distribuir uniformemente por toda la lesión utilizando inyecciones de 0,5 a 1 ml. Con el objetivo de prevenir la diseminación de la infección la aplicación se realiza empezando por las zonas más limpias y procediendo al cambio de aguja entre cada una de las inyecciones que se apliquen hasta repartir el volumen total del vial.

La pauta de tratamiento con rhEGF recomendada consiste en la administración de un vial tres veces por semana en días alternos hasta lograr una respuesta de granulación completa o hasta llegar al tiempo máximo de aplicación, que es de 8 semanas [2]. Los sujetos pueden ser

hospitalizados durante el tratamiento y posteriormente se les debe realizar un seguimiento, generalmente durante un año, como pacientes ambulatorios.

I.1.3. Estado de desarrollo de la tecnología

El origen del desarrollo de este producto se encuentra en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba poco antes del año 2000. El primer estudio preclínico de este producto tuvo lugar entre 2001 y 2002, publicándose sus resultados en 2006 [3]. En el año 2007 se logró la aprobación inicial de comercialización condicional del producto en dicho país bajo el nombre de HEBERPROT-P® a través de *Heber Biotec S.A.* (La Habana, Cuba). Después de su introducción en el *Cuadro Básico de Medicamentos*, tras su aprobación por la *Comisión del Formulario Nacional de Medicamentos*, se produjo la extensión del producto al Sistema Nacional de Salud Pública (<http://heberprot-p.cigb.edu.cu>). Desde ese mismo año 2007, es decir durante más de una década, se viene aplicando en Cuba el tratamiento con rhEGF bajo el nombre de HEBERPROT-P®, se registran los resultados obtenidos de su aplicación y se realiza un seguimiento a largo plazo de los resultados [4,5].

Desde el año 2012 el rhEGF se fabrica en Vitoria (España) bajo el nombre de EPIPROT® por la compañía *Praxis Pharmaceutical S.A.* en asociación con la compañía *Heber Biotec S.A.* y se encuentra aprobado para estudios de investigación en Europa y otros países. Desde el año 2017 el EPIPROT® tiene registro sanitario en Colombia.

I.1.4. Tipo de tecnología, relación con tecnologías previas, tecnología alternativa y/o en uso actual

Tipo de tecnología: tecnología emergente en Europa (EPIPROT®).

Relación con tecnologías previas: tecnología procedente de Cuba (HEBERPROT-P®), originaria del producto.

Tecnología alternativa y/o de uso actual: cuidado estándar de las heridas crónicas: control metabólico, desbridamiento completo del tejido necrótico e infectado, descarga de presión y antimicrobianos si es necesario.

I.1.5. Población diana

Pacientes con úlcera de pie diabético (UPD) en estadio 3 o 4 según la clasificación de Wagner y de más de 1 cm² de área que no logren una respuesta eficaz a los tratamientos habituales. Este tipo de úlceras son lesiones crónicas avanzadas con deterioro vascular de pronóstico reservado y con alto riesgo de amputación [6].

I.1.6. Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Actualmente HEBERPROT-P® está registrado en más de 25 países [7]. Por su parte, EPIPROT aún no tiene autorización de comercialización en España.

I.2. Características clínicas

La UPD es una herida crónica que se desarrolla debido a trastornos vasculares, neurológicos y metabólicos en los pacientes diabéticos [8] y se asocia a una larga evolución de la enfermedad y/o a un mal control metabólico de la misma [9].

Existen varios sistemas de clasificación para determinar la gravedad de la úlcera de las extremidades inferiores [10]. Dos de los más conocidos y validados para la clasificación de UPD son el sistema de Wagner [11] y el sistema de la Universidad de Texas[12]

Según la clasificación de Wagner, las úlceras de grado 1 son aquellas superficiales que afectan a todo el grosor de la piel pero no a los tejidos subyacentes; las úlceras de grado 2 son más profundas, penetran hasta los ligamentos y el músculo, pero no involucran la formación de huesos o abscesos; las úlceras de grado 3 son úlceras profundas con celulitis o formación de abscesos, a menudo complicadas con osteomielitis o sepsis articular; las úlceras con gangrena localizada se clasifican como grado 4; y las que tienen gangrena extensa que afecta a todo el pie se clasifican como grado 5. Un mayor grado de Wagner se correlaciona significativamente con el riesgo de amputación [13,14].

El producto EPIPROT® está indicado como coadyuvante en procesos de regeneración epidérmica en úlceras de la piel, úlceras de origen vascular y úlcera de pie diabético en estadios 3 y 4 de la clasificación de Wagner con un área superior a 1 cm².

Las contraindicaciones para la utilización de esta tecnología son: antecedentes de hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus componentes; diagnóstico actual de patologías oncológicas, antecedentes o sospecha de existencia de cualquier tipo de neoplasia; y cardiopatía descompensada, coma diabético o cetoacidosis diabética.

I.2.1. Ámbito de aplicación de la tecnología

Atención especializada.

I.2.2. Requerimiento para usar la tecnología

Para llevar a cabo la aplicación del rhEGF en una UPD es necesaria la intervención de personal especializado, que disponga de instalaciones diagnósticas necesarias, así como de experiencia suficiente en el tratamiento del pie diabético. Cualquier profesional médico y de enfermería con formación y entrenamiento en la aplicación y manejo de la técnica puede proporcionar el tratamiento con rhEGF. La experiencia previa en el país que originó el producto informa de la intervención de un especialista en angiología, un enfermero/a general y un licenciado/a en podología. El material fungible necesario para la aplicación del rhEGF consiste en: esparadrapo, gasa, jeringuilla (5 ml), aguja, bisturí y guantes quirúrgicos.

Antes de aplicar el rhEGF se requiere realizar curas con soluciones antisépticas y, en caso de infección, el uso de medicamentos antimicrobianos de uso externo.

I.2.3. Coste y precio unitario

EPIPROT® no está aún comercializado en España por lo que no se dispone del precio de mercado de este producto en nuestro país.

Praxis Pharmaceutical S.A. facilitó el precio del producto en Colombia donde el coste por vial es de 501 dólares estadounidenses (USD)/ 444 euros. Con la pauta de tratamiento recomendada, que consiste en la aplicación de 3 viales por semana durante 8 semanas, el coste por paciente es de 12.024 USD / 10.656 euros. Además, disponemos de datos aproximados sobre el coste unitario en Costa Rica y República Dominicana [datos informados oralmente por expertos], donde el precio del rhEGF es de 700 y 710 dólares estadounidenses (USD) por vial (616 y 625 euros, respectivamente). Con la pauta de tratamiento

recomendada mencionada, el coste total asciende a 16.800-17.040 USD por paciente (14.790-15.000 euros). A estos costes habría que añadir los costes de administración.

II. Objetivos

El objetivo del presente informe es evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad del uso del rhEGF, como tecnología emergente, en el tratamiento de las UPD de grado 3 o 4 según la clasificación de Wagner.

III. Metodología

III.1. Seguridad y efectividad

Para evaluar la seguridad y efectividad de la tecnología se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) de la literatura científica cuyas características y procedimiento se describen a continuación.

III.1.1. Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión que se muestran en la tabla 1:

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios		
Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none">• ECA• ECnoA• EO longitudinales	<ul style="list-style-type: none">• RS o revisiones narrativas• Series de casos y casos aislados• Estudios transversales• Estudios en animales• Estudios en animales in vitro• Editoriales, cartas al editor y opiniones
Población	<ul style="list-style-type: none">• Adultos con UPD grado 3 o 4* <p>Nota: Los estudios que informen resultados de una población mixta de la que un subgrupo cumpla criterios de inclusión se incluyen si los resultados para dicho subgrupo se informan de forma separada o si estos representan más del 80% de la población.</p>	<ul style="list-style-type: none">• UPD grado 1, 2 o 5*• Pacientes con cualquier otro tipo de herida crónica
Intervención	<ul style="list-style-type: none">• Aplicación intralesional y/o perilesional de rhEGF	<ul style="list-style-type: none">• Aplicación tópica de rhEGF• Aplicación de rhEGF precedida de cirugía
Comparador	<ul style="list-style-type: none">• En estudios controlados: placebo, tratamiento estándar o cualquier otra alternativa terapéutica	

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios

Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Medidas de resultado	<ul style="list-style-type: none"> • % de granulación completa • % de úlceras con curación completa • Tiempo para completar la granulación • Tiempo para completar la curación • Necesidad de amputación • Complicaciones de la herida (infección, necrosis, dermatitis,...) • Eventos adversos 	
Idioma	• Inglés / Español	• Otros idiomas

DM: Diabetes mellitus; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ECnoA: Ensayo clínico no aleatorizado; EO: estudio observacional; N: número de pacientes; rhEGF: factor de crecimiento epidérmico humano recombinante; RS: revisiones sistemáticas; UPD: úlcera de pie diabético *De acuerdo a la clasificación de Wagner

III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos electrónicas que se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas

Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo de búsqueda
MEDLINE	Ovid SP	1946 - septiembre 2018
EMBASE	Elsevier	1974 - septiembre 2018
CINAHL	EBSCOhost	1982 - septiembre 2018
COCHRANE	Clarivate Analytics	1995 - septiembre 2018
BVS	BIREME - OPAS - OMS	1986 - septiembre 2018

La estrategia de búsqueda se diseñó inicialmente para MEDLINE combinando vocabulario controlado junto con términos en texto libre. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos. En el Anexo 1 del presente informe se pueden consultar las estrategias utilizadas para cada de las bases de datos consultadas.

La búsqueda de estudios publicados se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios incluidos y con una consulta a *Praxis Pharmaceutical S.A.*, empresa fabricante de

EPIPROT® y que cuenta con los derechos de propiedad intelectual y licencias de uso para este sistema en Europa.

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa *Reference Manager Edition* Versión 10© (*Thomson Scientific*, EE.UU.), para la eliminación de referencias duplicadas. Posteriormente, dicho archivo se exportó a una hoja de Microsoft Excel 2013 (*Microsoft Corporation*) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó a continuación la selección de estudios.

Con el objetivo de localizar posibles ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o estudios comparativos planificados o en fase de ejecución sobre el uso del rhEGF para el tratamiento de UPD, se consultó la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos vinculada a la Organización Mundial de la Salud (ICTRP) (fecha consulta: noviembre 2018).

III.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los títulos, los resúmenes y las palabras clave de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes a través de la búsqueda de la literatura. Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o en aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara. Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por dos revisores de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios eran finalmente incluidos. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor.

III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados fueron evaluadas por un revisor y comprobadas por un segundo revisor. Las discrepancias fueron resueltas tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor.

Se planteó utilizar la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA [15], la herramienta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*) también de la Colaboración Cochrane para los estudios de intervención no aleatorizados [16] y la herramienta CASPe (*Critical Appraisal Skills*

Programme) para los estudios de cohortes [17] (ver Anexo 2). Atendiendo a la clasificación de los criterios evaluados con cada herramienta, los estudios se clasificaron globalmente como de baja, moderada o alta probabilidad de sesgo.

III.1.5. Extracción y síntesis de datos

La extracción de los datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por un revisor, utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada, y verificada posteriormente por un segundo revisor.

La información extraída, de manera resumida, fue la siguiente: identificación del estudio (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio y financiación), diseño y metodología (objetivo y duración del estudio, características de los pacientes, tamaño de muestra, descripción de la intervención y el comparador, medidas de resultados clínicos y económicos evaluadas, tipo de análisis, perspectiva y fuentes de información utilizadas), resultados y conclusiones.

Se ha realizado una síntesis cualitativa de los resultados con la ayuda de tablas.

III.2. Coste-efectividad

A partir de la búsqueda bibliográfica descrita en la sección III.1.2, se seleccionaron evaluaciones económicas completas o parciales que evaluaran los aspectos económicos del rhEGF como una de las alternativas.

Los datos de interés de los estudios seleccionados fueron extraídos y presentados en tablas con una síntesis narrativa. Su calidad metodológica fue evaluada a través de la herramienta Fichas de Lectura Crítica, Plataforma Web 3.0 [18] (ver Anexo 2).

III.3. Análisis de costes e impacto presupuestario

Con el fin de obtener información sobre los costes del rhEGF, la infraestructura y el entrenamiento requerido para su uso, así como el plan de diseminación e introducción esperada en el mercado, se contactó con *Praxis Pharmaceutical S.A*, empresa fabricante de EPIPROT® y que cuenta con los derechos de propiedad intelectual y licencias de uso para

este sistema en Europa. No obstante, debido a que esta tecnología no ha sido comercializada en España, dicha empresa no nos pudo proporcionar su coste unitario ni otros datos relacionados. Esta es la razón principal por la que no se pudo realizar un estudio de costes para el entorno español ni estimar el impacto presupuestario de la tecnología para el SNS.

III.4. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, legales, sociales y relacionados con los pacientes.

Para determinar si existen aspectos organizativos, éticos, legales, sociales y/o relacionados específicamente con los pacientes relativos a esta tecnología que deberían ser analizados, se respondió al listado breve de verificación propuesto por EUnetHTA (ver Anexo 3).

IV. Resultados

IV.1. Seguridad y efectividad

IV.1.1 Resultado de la búsqueda bibliográfica

La consulta en todas las bases de datos electrónicas produjo 260 publicaciones una vez eliminados los duplicados (ver Figura 1). Tras el análisis de sus títulos y abstracts, se seleccionaron 48 artículos potencialmente relevantes para ser analizados en detalle a texto completo, de los cuales 36 no cumplieron los criterios de selección establecidos. Si bien muchos de estos artículos fueron excluidos por no cumplir más de un criterio, en el Anexo 4, donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión en términos de diseño, participantes, intervención, comparador, medidas de resultado e idioma. El examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y la aportación de bibliografía por parte de *Praxis Pharmaceutical S.A.* no dio como resultado la localización de estudios adicionales que pudieran ser incluidos. Por tanto, la selección final consiste en 11 estudios (12 artículos) publicados entre los años 2006 y 2013 [3–5,19–26].

De los 11 estudios incluidos, se procedió al análisis de solo 3, publicados en 4 artículos [4,5,19,20]. Los 8 trabajos restantes no fueron incluidos en el análisis debido a que se trata de estudios realizados con menos de 150 participantes y sin grupo de comparación. De los 8 estudios, el análisis de 2 de ellos fue retrospectivo [21,22] mientras que de los 6 restantes fue prospectivo [3,23–27]. En el Anexo 5 se pueden consultar las características principales de estos 8 estudios que cumplen los criterios de selección pre-establecidos pero que son excluidos del análisis por considerar que la evidencia que se obtiene de ellos es de calidad más baja. Todos estos estudios (N total = 348) obtuvieron un efecto terapéutico significativo a favor del rhEGF.

IV.1.2 Características de los estudios incluidos

Los tres estudios considerados en el análisis fueron llevados a cabo en el mismo país, Cuba. Dos de ellos fueron publicados en inglés [19] y uno en español [20]. En la Tabla 3 se recogen sus características más relevantes.

En las tablas de evidencia que se encuentran disponibles en el Anexo 6 se puede ampliar la información de cada uno de ellos.

Figura 1. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios.

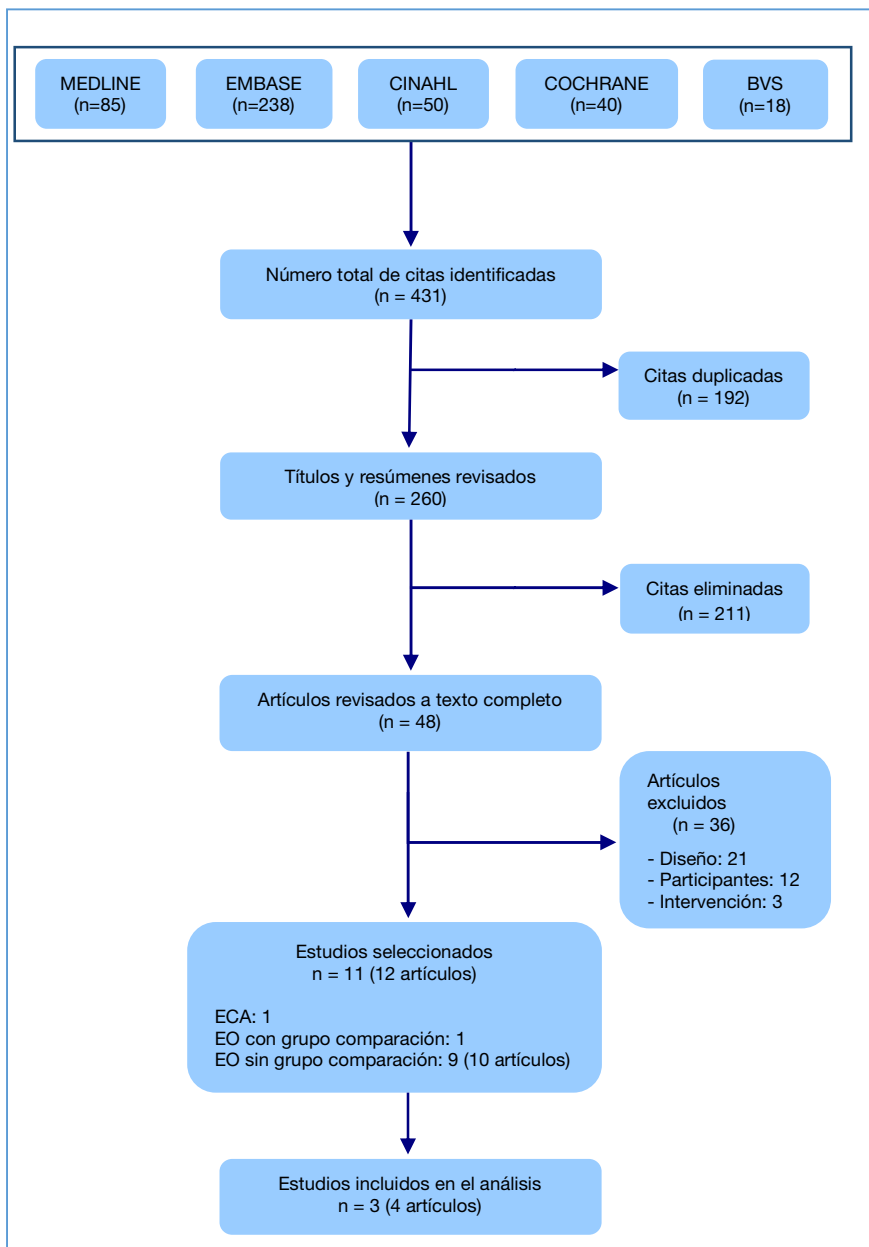


Tabla 3. Características de los estudios incluidos en el análisis. Efectividad y seguridad

Estudio País	Diseño	N total úlceras N (grado)	Intervención [†] N	Comparador N	Duración del tratamiento [‡]	Seguimiento N
Fernández-Montequín 2009 [19] Cuba	ECA	149 104 (3) 45 (4)	HEBERPROT-P® Total: 101 75 µg: 53 25 µg: 48	Placebo ² 48	8 semanas o hasta que hubiera un 100% de granulación	12 meses Total:100 75 µg: 42 25 µg: 28 Placebo: 30
García-Herrera 2011 [20] Cuba	EO comparativo retrospectivo	501* 264 (3) 195 (4)	HEBERPROT-P® 75 µg 215	Tratamiento convencional 244	NI	7 meses (máx) 501
Yera-Alos 2013 [4,5] Cuba	EO no comparativo prospectivo	1788* 981 (3) 504 (4) Nº úlceras: 1835	HEBERPROT-P® 75 µg: 1287 25 µg: 281 off-label: 267 25 µg + 75 µg: 50 Ciclos tratamiento:1851	Sin comparador	8 semanas o hasta que hubiera un 100% de granulación	48 meses (máx) 1620 (1659 úlceras)

ECA: ensayo controlado aleatorizado; EO: estudio observacional; N: n° de pacientes; NI: no informa
*Wagner 3 y 4 representa más del 80%; [†]Además del tratamiento convencional; [‡]Semanas

IV.1.2.1 Diseño de los estudios

La evidencia considerada en nuestro análisis consiste en un ECA [19], un EO con grupo de comparación [20] y un estudio de post-comercialización con diseño observacional sin grupo de comparación [4,5]. Los tres estudios evalúan el tratamiento de las UPD con el producto HEBERPROT-P®. El primer firmante del ECA y el último del estudio post-comercialización es el mismo investigador, que pertenece al Centro de Ingeniería genética y Biotecnología de La Habana (Cuba), centro de investigación estatal donde se sintetizó por primera vez el producto.

Fernández-Montequín *et al.* [19] realizaron un ECA multicéntrico (participaron los servicios de Angiología de 20 centros sanitarios distribuidos por todas las provincias de Cuba), publicado hace aproximadamente 10 años y cuyo objetivo fue determinar la seguridad y eficacia de las inyecciones intra- o perilesionales de rhEGF para el tratamiento UPD con clasificación de Wagner 3 o 4. La aleatorización se realizó por centro y se escogió como unidad de análisis al paciente. El seguimiento de los pacientes se realizó a los 3, 6 y 12 meses tras finalizar la intervención. Se considera el estudio confirmatorio y genera la principal evidencia de que el tratamiento con rhEGF es eficaz y seguro.

El estudio observacional retrospectivo de García Herrera *et al.* [20], realizado en el servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar de un centro sanitario cubano, compara a un grupo de pacientes que habían recibido rhEGF (N=235) con otro grupo atendido en el mismo periodo de tiempo que habían recibido los cuidados habituales (N=266). Su objetivo era determinar el impacto que el uso del tratamiento rhEGF tiene sobre la reducción de la tasa de amputación. Se incluye un seguimiento de los pacientes de 7 meses de duración tras la intervención.

Por último, el estudio de Yera-Alos *et al.* [4,5] se realizó tras la introducción del uso intralesional de rhEGF en los centros sanitarios de Cuba. Los datos recogidos se corresponden con 1788 pacientes tratados con rhEGF y se informa sobre los primeros 1851 ciclos de tratamiento aplicados en las 1835 lesiones ulcerosas de las que eran portadores dichos pacientes. El periodo de seguimiento fue, como máximo, de 4 años y unos meses tras la intervención.

IV.1.2.2 Características de los participantes

Las características demográficas y clínicas basales de los participantes en los estudios incluidos se muestran en la Tabla 4.

El tamaño de muestra de los estudios varió entre 149 y 1788 participantes, con un promedio de 708 participantes por estudio. En total 1884 pacientes recibieron rhEGF y 292 el tratamiento estándar solamente o combinado con el placebo. Un total de 1555 de pacientes (82,5%) fueron tratados con rhEGF a una dosis de 75 µg mientras que solo 329 pacientes (17,5%) fueron tratados con una dosis de 25 µg.

García-Herrera *et al.* [20] no informan el sexo ni la edad de los participantes. En Fernández-Montequín *et al.* un 52,8% de los participantes en el grupo rhEGF 75 µg son hombres, un 43,8% en el grupo rhEGF 25 µg y un 56,3% en el grupo placebo [19]. El porcentaje de hombres participantes en el estudio de Yera-Alos *et al.* fue un 46,1% [4,5]. La media de las medianas de la edad de los participantes incluidos se situó en torno a 64,4 años, con un rango de edad que osciló entre los 19 y los 98 años.

Los tres estudios proporcionaron los criterios de selección de los participantes (ver Anexo 6), siendo muy detallados en el ECA y en el estudio de post-comercialización y muy poco detallados en el estudio observacional.

En todos los estudios el único tipo de herida considerada fue la UPD. En el ECA solo se incluyeron úlceras de grado 3 (67,8%) o 4 (30,2%) según la clasificación de Wagner, mientras que, en los otros dos estudios se incluyeron UPD en cualquier estadio, aunque en los dos casos se cumplió que más del 80% de las úlceras tratadas con el rhEGF habían sido clasificadas en estos dos grados. En García-Herrera *et al.* [20] las úlceras de grado 3 o 4 representaron el 91,6% de todas las úlceras estudiadas mientras que en Yera-Alos *et al.* [4,5] representaron el 80,9%.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los participantes en los estudios incluidos. Efectividad y seguridad

Estudio	Grupo de intervención	N° hombres (%)	Edad*, años	Etiología de la herida (%) neuropática + (%) isquémica	Gravedad de la herida (%) W3 + (%) W4	Tamaño úlceras*, cm ²	
Fernández-Montequín 2009 [19]	Experimental	75 µg: 28 (52,8) 25 µg: 21 (43,8)	75 µg: 63 (55-69) 25 µg 65,5 (56-72)	75 µg: 45.3% + 54.7% 25 µg: 35.4% + 64.6%	75 µg: 71.7% + 28.3% 25 µg: 60.4% + 39.6%	28,5 (10,4-42,8) (75 µg)	20,1 (11,0-34,0) (25 µg)
	Control	27 (56,3)	64 (51-70)	54.2% + 45.8%	77.1% + 22.9%	21,8 (8,8-34,6)	
García-Herrera 2011 [20]	Experimental	NI	NI	60.8% + 39.2%	49.6% + 42.3% + 8.1%	NI	
	Control	NI	NI	56.2% + 43.8%	55.4% + 36.4% + 8.6%	NI	
Yera-Alos 2013 [4,5]	Experimental	825 (46,1)	65,0±14,0 (19-98)	56,9% + 43,1%	53,5% + 27,5%	NI	

N: número de úlceras; NI: no informado; W3: grado 3 según Wagner; W4: grado 4 según Wagner
*Mediana (rango intercuartilico)

IV.1.2.3 Características de la Intervención

En todos los estudios se utilizó el rhEGF comercializado bajo el nombre de HEBERPROT-P®. El procedimiento elegido fue el recomendado por la etiqueta del fabricante, aunque en el estudio de post-comercialización [4,5] en algunos casos se aplicó el producto con variaciones. Dado que el producto se considera un tratamiento coadyuvante, se aplicó como complemento del estándar de cuidado provisto a la úlcera.

La cantidad de rhEGF (o dosis), la frecuencia de aplicación del mismo y la duración del tratamiento en cada uno de los estudios se detalla en el Anexo 6. El ECA confirmatorio de Fernandez-Montequín *et al.* [19] comparó con placebo dos dosis diferentes de rhEGF (25 y 75 µg). El tratamiento duró 8 semanas o menos si se conseguía el 100% de granulación y los pacientes fueron seguidos durante 1 año. Fue un ensayo doble ciego hasta la segunda semana de tratamiento. La restricción de dos semanas fue impuesta por los comités de ética que consideraron que un periodo de dos semanas era suficiente para detectar el inicio de la respuesta y, por tanto, no sería ético continuar sin respuesta al placebo, particularmente cuando el producto ya tenía una aprobación condicional en Cuba en ese momento y existía el riesgo de un resultado irreversible como es la amputación. El código se abrió para aquellos casos en que no se logró una respuesta al tratamiento a las 2 semanas, ofreciendo continuar con el tratamiento de 25 µg de rhEGF a los pacientes que habían recibido placebo hasta el momento y tratamiento de 75 µg a los pacientes que habían recibido 25 µg de rhEGF. Por lo tanto, el resultado principal de este ensayo fue la proporción de sujetos con una respuesta al menos parcial (50% del área de la herida cubierta con tejido de granulación) después de 2 semanas de tratamiento, ya que este se correspondía con el intervalo de tiempo en el que todos los sujetos fueron cegados y se encontraban en el grupo asignado originalmente. Se informó que los códigos de 10 sujetos fueron abiertos tras las 2 primeras semanas de tratamiento (1 con 75 µg, 4 con 25 µg y 5 con placebo). Para analizar la respuesta al final del tratamiento estos pacientes fueron considerados en sus grupos originales realizando, por tanto, análisis por "intención de tratar".

El estudio observacional publicado por García-Herrera *et al.* [20] no informa el protocolo de aplicación, la frecuencia y duración del tratamiento ni las técnicas concomitantes. Se aplicó el rhEGF únicamente a la dosis de 75 µg.

El estudio de vigilancia tras comercialización [4,5] se realizó en pacientes que recibieron el tratamiento estando hospitalizados, aunque

se permitió la atención ambulatoria si el sujeto podía asistir a las visitas de tratamiento. Se utilizaron ambas dosis de rhEGF (25 µg o 75 µg) y su elección se realizó de acuerdo a indicación (25 µg en úlceras más pequeñas de 20 cm² y no isquémicas) pero también de acuerdo al criterio de cada facultativo, su experiencia con el producto y la disponibilidad de cualquiera de las presentaciones del producto en el lugar y tiempo concreto. No obstante, en general, los autores del estudio no aportan los resultados obtenidos con cada dosis de manera separada. La atención estándar incluyó el control metabólico de los pacientes, la limpieza del área de la lesión y las curas sistemáticas, el desbridamiento del tejido desvitalizado con amputación menor de las zonas afectadas si fuera necesario, y el vendaje de gasa húmeda. Se prescribieron fármacos antimicrobianos de amplio espectro y también se recomendó la descarga de presión de las zonas afectadas.

IV.1.2.4 Características del comparador

En el ECA de Fernandez-Montequín *et al.* [19] el rhEGF fue comparado con el uso de placebo mientras que en García Herrera *et al.* [20] fue comparado con el tratamiento habitual de las UPD [20]. En el estudio de post-comercialización [4,5] no hubo grupo de comparación.

IV.1.2.5 Medidas de resultado

Las medidas de resultado informadas en cada uno de los estudios considerados en el análisis se muestran en la Tabla 5. La principal variable de efectividad fue la granulación completa de la lesión, evaluada mediante inspección visual directa, definida como el material productivo, capaz de mediar el cierre completo de la lesión por segunda intención o con un injerto de piel autólogo.

Las medidas de resultado secundarias fueron: el tiempo para completar la granulación, el tiempo para completar la curación, la necesidad de amputación, el cierre de la herida (respuesta completa), las recaídas y la supervivencia del paciente.

La seguridad del tratamiento fue evaluada mediante el registro de eventos adversos durante el período de tratamiento y seguimiento, considerando el tipo de evento, su frecuencia y su gravedad. Yera-Alos *et al.* se apoyaron en un algoritmo publicado por la Organización Mundial de la Salud [28] para los eventos adversos graves y crearon un equipo multidisciplinar de consultoría creado *ad hoc* con los farmacoepidemiólogos de cada una de las provincias cubanas. A su vez, este tipo de eventos adversos reportados fueron incluidos en la Base de

Datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia, lo que garantizaba la ausencia de datos duplicados al procesar los informes recibidos de diferentes fuentes.

Tabla 5. Relación de medidas de resultado de los estudios incluidos

	Medida de resultado	Fernandez-Montequín 2009 [19]	García-Herrera 2011 [20]	Yera-Alos 2013 [4,5]
E f e c t i v i d a d	Porcentaje de pacientes que logran $\geq 50\%$ de granulación tras 2 semanas de tratamiento	√		
	Granulación completa de la úlcera	√	√	√
	Tiempo hasta granulación completa	√	√	√
	Respuesta completa	√	√	√
	Tiempo hasta la respuesta completa	√	√	
	Tasa de amputaciones	√	√	√
	Recaídas o recurrencias	√		√
S e g u r i d a d	Eventos adversos	√		√
	Supervivencia y seguridad a largo plazo	√		√

IV.1.3 Calidad metodológica de los estudios incluidos

El resultado de la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos de acuerdo a sus diseños se recoge en el Anexo 7.

En el ECA de Fernández-Montequín [19] se consideró que hubo alto riesgo de sesgo de selección en la generación de secuencia de

aleatorización. En cuanto a la ocultación de la asignación no se pudo emitir un juicio claro porque no se aporta información suficiente.

El cegamiento de los participantes y del personal se realizó con bajo riesgo de sesgo de realización debido a que los autores declaran que "ambos frascos eran indistinguibles". El cegamiento en la evaluación de los resultados (sesgo de detección) se mantuvo como incierto.

El manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) y de los resultados a corto plazo [≤ 3 meses] fue considerado que tenía un riesgo de sesgo alto debido a que hubo una pérdida de información en 40 participantes: 27% (40/149). El motivo de las pérdidas de participantes fueron: 1) evento adverso: grupo rhEGF 75 μg = 22% (2/9); grupo rhEGF 25 μg = 26% (4/15); grupo control = 19% (3/16), 2) pérdida durante el seguimiento: grupo rhEGF 75 μg = 22% (2/9); grupo rhEGF 25 μg = 13% (2/15); grupo control = 13% (2/16), 3) mortalidad: grupo rhEGF 75 μg = 22% (3/9); grupo rhEGF 25 μg = 13% (2/15); grupo control = 13% (2/16), 4) progresión de la lesión: grupo rhEGF 75 μg = 44% (4/9); grupo rhEGF 25 μg = 27% (4/15); Grupo control = 19% (3/16), 5) sin respuesta en la semana 2: grupo rhEGF 75 μg = 11% (1/9); grupo rhEGF 25 μg = 33% (5/15); grupo de control (placebo) = 50% (8/16).

Además de la declaración de la pérdida de estos participantes, los autores explican que: "nueve pacientes de los grupos tratado con la dosis baja (25 μg) o el placebo cambiaron de tratamiento en la semana 2 y se definen como no curados en un análisis más profundo. Este diseño podría tener algún impacto en el resultado en lo que se refiere a tasas de granulación en la visita de la semana 8 y tasas de cierre al año de seguimiento". Tras leer esto, parece probable que el principio del análisis por intención a tratar fuera infringido. No obstante, los autores declaran que la interpretación es validada aún más por el hecho de que los análisis de las variables secundarias después de eliminar a los pacientes que cambiaron de grupo produjeron resultados similares en cuanto a la dependencia del tratamiento.

En cuanto al sesgo de notificación, uno o más resultados de interés se informaron de forma incompleta, por lo que se valoró como alto riesgo de sesgo en este apartado.

Por último, mencionar que el HEBERPROT-P® fue suministrado y financiado por el Ministerio de Salud Pública de Cuba y *Heber Biotec S.A.* y que algunos de los autores son empleados del centro Investigación Biológica, que forma parte del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, donde el rhEGF fue desarrollado y el primer autor de este trabajo es coautor de la patente del producto.

El riesgo de sesgos para el estudio de García-Herrera *et al.* [20] fue considerado alto. Surge además la duda de por qué se aplicó en el mismo periodo en unos pacientes sí y en otros no y de si se ha podido utilizar el HEBERPROT-P en los pacientes con mejor pronóstico.

El riesgo de sesgos del estudio de postcomercialización publicado por Yera-Alos *et al.* [4,5] fue evaluado teniendo en cuenta las distintas variables por separado. La valoración global de sesgo se considera incierta. En este trabajo tampoco se especificó el número de revascularizaciones, los desbridamientos, o cómo se trató la osteomielitis, por lo que parece que puede haber sesgo debido a confusores.

IV.1.4 Resultados de los estudios incluidos

IV.1.4.1 Seguridad

Eventos adversos

En la Tabla 6 se muestran los eventos adversos observados en los dos estudios que informan esta medida de resultado, el ECA [19] y el estudio postautorización [4,5], clasificados en dos categorías: eventos adversos frecuentes, que son aquellos observados en más del 1% de los individuos, y eventos adversos graves, que son aquellos que cumplen alguno de los siguientes requisitos: ponen la vida en peligro, causan la hospitalización prolongada, causan algún grado de discapacidad al paciente (debido a infección local) o causan la muerte. La mayoría de los eventos adversos registrados en los dos estudios fueron leves o moderados.

En el ECA [19] las diferencias aparentemente más importantes se observaron en el dolor en el lugar de la administración del tratamiento, menos frecuente con el rhEGF, a cualquiera de sus dosis, que con el placebo, y en la ocurrencia de temblores y escalofríos, que, por el contrario, fueron más frecuentes en los grupos tratados con rhEGF, aparentemente de forma dosis-dependiente. No obstante, no se aporta la significación de los contrastes estadísticos que comparen la frecuencia de efectos adversos entre los grupos.

Tabla 6. Eventos adversos

EVENTO ADVERSO	Fernandez-Montequín 2009 [19]						Yera-Alos 2013 [4,5]	
	[75 µg] N=53		[25 µg] N=48		[placebo] N=48		1851 ciclos de tratamiento	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Dolor en el lugar de la administración	13	24,5	13	27,1	20	41,7	402	21,7
Sensación de ardor en el lugar de la administración	12	22,6	10	20,8	14	29,2	297	16,0
Temblores	17	32,1	8	16,7	2	4,2	368	19,9
Infección local	3	5,7	4	8,3	7	14,6	70	3,8
Escalofríos	11	20,8	4	8,3	1	2,1	171	9,2
Fiebre	2	3,8	4	8,3	6	12,5	42	2,3
Vómitos	3	5,7	2	4,2	1	2,1	25	1,4
Empeoramiento de la úlcera*	-	-	-	-	-	-	30	1,6
Anemia	4	7,5	3	6,3	5	10,4	-	-
Náuseas	4	7,5	1	2,1	2	4,2	-	-
Total de EA frecuentes	69		49		58		1380	
Total de EA graves	6	11,3	7	14,6	6	12,5	31	1,7
Total de EA	78		56		64		1411	
Total de pacientes con EA	37	69,8	28	58,3	31	64,5	838	46,9

EA: Eventos adversos; N: número de pacientes

*Reportado como evento adverso, no obstante, 209/1851 ciclos empeoraron la úlcera y ese hecho fue considerado como un fallo terapéutico del tratamiento.

En el estudio de post-comercialización detallan los 31 eventos adversos graves registrados (Tabla 7). Dos de ellos, un caso de cetoacidosis diabética y otro de gastroenterocolitis aguda, no estuvieron relacionados con el tratamiento mientras que los otros 29 fueron clasificados como condicional o posibles, ya que existía una relación temporal con el tratamiento si bien habría explicaciones alternativas. La infección local como evento adverso tuvo lugar en el 3.8% de los ciclos de tratamiento.

Tabla 7. Eventos adversos graves en pacientes tratados con rhEGF. Yera-Alos (2013) [4,5]

Eventos adversos que causaron muerte	N
Infarto agudo de miocardio	5
Muerte súbita cardíaca	2
Edema pulmonar agudo	2
Fibrilación ventricular	1
Insuficiencia cardíaca no compensada	1
Accidente cerebrovascular isquémico	1
Insuficiencia respiratoria aguda	1
Gastroenterocolitis aguda	1
Cetoacidosis diabética - shock séptico	1
Eventos adversos que pusieron la vida en peligro	-
Edema pulmonar agudo	2
Pérdida del conocimiento	2
Infección local	1
Espasmo glótico	1
Desvanecimiento	1
Eventos adversos que causaron hospitalización prolongada (infección local)	4
Eventos adversos que causaron discapacidad (infección local)	5
TOTAL	31 (1,7 %)

Supervivencia y seguridad a largo plazo

En el estudio de post-comercialización publicado por Yera-Alos et al. [4,5], murieron un total de 352 pacientes (20%) durante el tratamiento o seguimiento. Las causas de muerte más frecuentes fueron los trastornos cardiovasculares (41,8%); entre ellos, los infartos agudos de miocardio (10,5%), el ictus y sus secuelas (9,4%) y la cardiopatía isquémica (8,2%), seguidos por la diabetes y sus complicaciones (enfermedad renal y otras) que causaron el 17% de las muertes, los trastornos respiratorios, sobre todo neumonía y bronconeumonía, el 13,9% y los tumores, que causaron el 8%. El modelo de regresión de Cox que utilizaron dio como resultado

que las variables con una influencia significativamente desfavorable sobre la supervivencia fueron: la etiología isquémica (HR 1,4; 1,1-1,8), los antecedentes de cardiopatía isquémica (HR 1,3; 1,01-1,6), y la mayor edad (HR 1,03; 1,01-1,04 por año), mientras que la cicatrización de las úlceras mostró un aumento significativo de efecto protector (HR 0,25; 0,19-0,31) frente a la amputación.

Durante el seguimiento, se identificó a 42 pacientes con cáncer no diagnosticado antes del tratamiento. Ninguno de ellos en la región tratada con rhEGF ni fueron relacionados con la extensión de la exposición al tratamiento con rhEGF (media: 535 µg, rango: 75-2100 µg).

IV.1.4.2 Efectividad

Granulación de la úlcera

La medida de resultado principal en el ECA publicado por Fernández-Montequín *et al.* [19] fue el porcentaje de individuos que mostraron tejido de granulación que cubría al menos el 50% de la úlcera a las dos semanas de tratamiento. Se logró en 44 de 53 pacientes (83,1%) en el grupo rhEGF 75 µg (OR = 7,5; IC 95%, 2,9–18,9) y en 34 de 48 (70,8%) en el grupo rhEGF 25 µg (OR = 3,7; IC 95%, 1,6–8,7) frente a 19 de 48 (39,6%) en el grupo placebo (P<0,001) (Tabla 8).

Tras el tratamiento completo, en un 86,8% y un 70,8% de los pacientes tratados con rhEGF 75 µg y 25 µg, respectivamente, se obtuvo una respuesta completa (>75% granulación) en comparación con un 58,3% de los pacientes en el grupo placebo (P<0,005) (Tabla 8).

En García Herrera *et al.* [20], un 79,0% de los pacientes del grupo rhEGF lograron la granulación completa de la úlcera frente a un 43,0% de los del grupo que recibieron únicamente el tratamiento habitual. Los autores de este estudio no informaron de medidas estadísticas por lo que en el presente informe se calculó (OR = 5,1; IC 95%, 3,4–7,5).

En Yera-Alos *et al.* [4,5] se logró la granulación completa en el 75,9% de las úlceras tratadas con rhEGF (Tabla 8), siendo esta la medida de resultado principal de efectividad. Según los autores, esta respuesta favorable ocurrió con más probabilidad en pacientes sin manifestaciones de isquemia (Tabla 9), con edad ≤75 años, no fumadores, localización no calcánea de la úlcera, sin historia de hipertensión y sin historia de cardiopatía isquémica.

Tabla 8. Resultados principales de los estudios incluidos

Variable/Estudio	Fernández-Montequín 2009 [19]				García-Herrera 2011 [20]		Yera-Alos 2013 [4,5]
	rhEGF 75 µg	rhEGF 25 µg	Placebo	P	rhEGF	Control	rhEGF
Pacientes que lograron ≥50% de granulación tras 2 semanas de tratamiento*	44/53 (83,1)	34/48 (70,8)	19/48 (39,6)	<0,001	-	-	-
Granulación completa de la úlcera al final del tratamiento*	46/53 (86,8)	34/48 (70,8)	28/48 (58,3)	0,005	185/234 (79)	114/267 (43)	1392/1835 (75,9) ^a [73,9-77,8]
Tiempo requerido para la granulación completa de la úlcera (semanas)	3 [2,6-3,4]	3 [2,3-3,7]	5 [3,2-6,8]	0,006 0,031	3,1	12,4	5 [4,8-5,2]
Curación completa de la úlcera*	41/53 (77,4)	25/48 (52,1)	27/48 (52,1)	0,026*	-	-	1012/1659 (61,0) ^a
Tiempo requerido para la curación completa de la úlcera (semanas)	12 [11-17] [†]	14 [9-14] [†]	20 [14-25] [†]	0,040 0,200	12,6 [‡]	23,2 [‡]	NI
Necesidad de amputación*	7/53 (13,2)	10/48 (20,8)	12/48 (25,0)		Menor: 91/234 (38,9) Mayor: 19/234 (8,1)	Menor: 130/267 (48,7) Mayor: 115/267 (43,1)	220/1835 (12,0) [10,5-13,5]

*n/N (%); [IC95%]; ^aMediana [95%IC]; [†]Media; Heridas; P-valor calculado por los autores de este informe

Tiempo requerido para la granulación completa de la úlcera

En el ECA de Fernández Montequín *et al.* [19], la mediana del tiempo transcurrido hasta lograr la granulación completa de las úlceras fue significativamente menor tanto en el grupo tratado con rhEGF 75 µg como en el grupo tratado con rhEGF 25 µg en comparación con el grupo tratado con placebo ($p=0,006$ y $p=0,031$, respectivamente) (Tabla 8). A pesar de que la granulación completa se alcanza en ambos grupos rhEGF a las tres semanas, la significación estadística es diferente debido a que el número de individuos tratados en cada uno de esos grupos es distinto (53 pacientes en el grupo rhEGF 75 µg y 48 pacientes en el grupo rhEGF 25 µg) (Tabla 8).

En García-Herrera *et al.* [20], el tiempo de curación de la herida fue de 3,1 semanas en el grupo experimental y de 12,4 semanas en el grupo control. Los autores de este estudio no informaron del cálculo estadístico de este dato por lo que se realizó dicho cálculo para el presente informe resultando ser una diferencia estadísticamente significativa con una $p=0,002$). Por su lado, en el estudio post-comercialización de Yera-Alos *et al.* [4,5], se tardó una mediana de 5 semanas en lograr la completa granulación de las úlceras (Tabla 8). Los autores informan que este tiempo varió de manera significativa entre las lesiones isquémicas y las no isquémicas ($p<0,001$) (Tabla 9).

Tabla 9. Respuesta al tratamiento con rhEGF según etiología de la UPD. Yera-Alos (2013) [4,5]

Respuesta de la lesión	Total de lesiones	Lesiones isquémicas	Lesiones no isquémicas
Granulación completa*	1392/1835 75,9% (73,9-77,8)	486/790 61,5% (58,1-64,9)	905/1044 86,7% (84,6-88,7)
Tiempo para completar la mediana de granulación, semanas [†]	5 (4,8-5,2)	6 (5,6-6,3)	4 (3,8-4,2)
Curación (análisis por protocolo)*	1012/1659 61,0% (58,2-62,9)	371/742 50,0% (48,1-54,9)	641/916 69,9% (66,9-73,3)
Curación (análisis por intención de tratar)*	1012/1659 55,1% (52,9-57,4)	371/742 47,0% (43,4-50,4)	641/916 61,4% (58,4-64,4)
Recaídas: (años-persona de seguimiento) [‡]	75/917 (1488)	26/333 (561)	49/584 (927)
Amputaciones durante el tratamiento*	220/1835 12,0% (10,5-13,5)	180/790 22,8% (19,9-25,7)	40/1044 3,8% (2,7-5,0)

*n/N % (IC del 95%); [†](IC del 95%); [‡]Tasa por año

Porcentaje de pacientes que lograron respuesta completa

Al final del seguimiento, en el ECA publicado por Fernández-Montequín *et al.* [19] se logró obtener una mayor tasa de curación completa con cierre de la herida en el grupo de pacientes tratados con la dosis 75 µg de rhEGF (77,4%) en comparación con el grupo control (52,1 %).

En el estudio de post-comercialización [4,5] se realiza análisis “por protocolo” y “por intención a tratar”. Con el primer análisis se obtiene que el 61% (IC 95%: 58,2-62,9) de las úlceras tratadas logran la curación completa durante el seguimiento mientras que con el segundo análisis se obtiene que lo logra solo el 55,1% (IC 95%: 52,9-57,4). En cuanto a la etiopatogenia de las úlceras, cabe destacar que el porcentaje úlceras curadas es menor en las de origen isquémico (50,0%; IC 95%: 48,1-54,9) que en las de origen neuropático (69,9%; IC 95%, 66,9-73,3). En la Tabla 9 se detallan, según la etiopatogenia de las úlceras, ésta y otras medidas de resultado.

Tiempo requerido para la respuesta completa

La mediana de las semanas que transcurrieron hasta lograr la curación de las úlceras en el ECA publicado por Fernández Montequín *et al.* [19] fue menor en los grupos tratados con rhEGF en comparación con el grupo placebo: el grupo rhEGF 75 µg de manera significativa ($p=0,040$), sin embargo, la diferencia para el grupo rhEGF 25 µg no alcanzó la significación estadística (Tabla 8).

En el estudio observacional de García-Herrera *et al.* [20] se informó de que el tiempo de curación de la herida en semanas se situó con una mediana de 12,6 semanas en el grupo experimental y de 23,2 semanas en el grupo control, aunque no se informa de la significación de esta comparación.

Necesidad de amputación

En el ECA de Fernández Montequín *et al.* [19] el número de amputaciones tras el tratamiento fue menor en los grupos tratados con rhEGF en comparación con el tratamiento con placebo (Tabla 8). Estos resultados no fueron analizados por los autores por lo que se procedió a la realización de dichos cálculos por parte de los autores del presente informe. Aunque se produjera en el 25,0% de los pacientes que recibieron placebo y solo en el 13,2 % en los que recibieron rhEGF 75 µg (Tabla 8) los hallazgos no resultaron significativos. Los autores destacan que, excepto en un caso, todas las amputaciones en los grupos rhEGF fueron

realizadas en pacientes isquémicos, mientras que 5 pacientes neuropáticos con placebo las sufrieron.

García-Herrera *et al.* [20] informan que la tasa de amputación disminuyó del 91,8% con el tratamiento habitual al 47,0% con el tratamiento suplementado con rhEGF, no obstante, los autores de este estudio no informaron de la significación estadística de los resultados por lo que se calculó para el presente informe y se obtuvieron los siguientes resultados: $p < 0,0001$; OR = 12,6; IC 95%, 7,6–20,8, siendo significativa la disminución que se produjo en la tasa de amputaciones mayores ($p < 0,0001$; OR = 8,7; IC 95%, 5,1–14,8) (Tabla 8). Cuando realizaron análisis por tipo de úlcera, también se obtuvieron disminuciones del número de amputaciones, tanto mayores como menores, en los 3 grados de úlcera estudiados (clasificación de Wagner 3, 4 y 5). Cuando se realizó un análisis según el origen etiopatogénico de la úlcera se apreció que en los pacientes con lesiones neuropáticas disminuyeron las amputaciones mayores (de un 30% a un 3%), menores (de un 58% a un 37%) y aumentó el número de pacientes que no requirieron amputación (de un 12% a un 60%). Por otro lado, las lesiones neuroisquémicas disminuyeron de un 60% a un 13%, con un marcado incremento de los pacientes no amputados (de un 3% a un 44%) y de las amputaciones menores (de un 37% a un 43%). Los autores no informaron sobre medidas estadísticas.

Yera-Alos *et al.* [4,5] informan esta medida de resultado pero como unidad de análisis emplea la úlcera. Al final del tratamiento, 214 pacientes requirieron 220 amputaciones (Tabla 8), 23 de ellas fueron desarticulaciones, 26 transmetatarsianas y 171 se correspondieron con amputaciones mayores (9,3% de las lesiones). La amputación fue necesaria más frecuentemente en las úlceras de etiología isquémica que en las no isquémicas, tal como se muestra en la Tabla 9. Por otro lado, los autores informan que la localización calcánea de las úlceras también fue un factor desfavorable para el resultado de la amputación (18,5% vs. 11,0% en las úlceras no calcáneas). El hábito de fumar (17% en fumadores y 11% en no fumadores) y los antecedentes de amputaciones previas (15% sí y 11% no) también condicionaron una mayor tasa de amputaciones.

IV.2. Coste-efectividad

IV.2.1 Características y resultados de los estudios incluidos

Cuatro evaluaciones económicas identificadas cumplieron los criterios de inclusión de este informe [7,29–31], aunque dos de ellas no son evaluaciones económicas completas, sino parciales – es decir, estudios de costes [7,31]. Las características y los resultados de los cuatro estudios se pueden ver las Tablas 10 y 11.

Praxis Pharmaceutical, el fabricante de HEBERPROT-P®, ha realizado recientemente una evaluación económica en Colombia, utilizando el modelo Markov con un horizonte temporal de 5 años y desde la perspectiva del sistema sanitario colombiano. Con el precio de una dosis del rhEGF de 763 USD, incluida la administración, la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) resultó en 13.429 USD/AVAC. Dado que en Colombia el umbral de aceptabilidad está definido como PIB per cápita, que en 2016 fue de 17.696 USD, el tratamiento con rhEGF comparado con el tratamiento habitual resulta coste-efectivo. Un análisis de sensibilidad confirmó esta conclusión con una probabilidad de 78,1% [29].

Otro modelo tipo Markov fue llevado a cabo en Eslovaquia [30] con un doble horizonte temporal de 5 y 10 años y desde la perspectiva de un tercer pagador. Aunque no indica el coste unitario del rhEGF, estima las RCEI para los dos horizontes por encima del umbral de aceptabilidad utilizado en Eslovaquia (30.000 €/AVAC) y concluye que HEBERPROT-P® no es coste-efectivo, a no ser que su precio baje a 273 € por dosis. Este estudio aparentemente no fue financiado por el fabricante.

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas

Estudio País	Tipo de heridas Población	Tipo de evaluación Perspectiva Horizonte temporal	Intervención	Comparador	Coste unitario	Moneda, (año) Descuento	Financiador
Romero-Prada 2018 [29] Colombia	UPD, Wagner 3-4 Cohorte hipotética de 100 pacientes	Análisis coste-utilidad (modelo Markov) Perspectiva del sistema sanitario Horizonte 5 años	rhEGF (hasta 8 semanas)	Tto. habitual (hasta 20 semanas)	762,87 USD/sesión (con administración)	USD, (2017?) 5%	Praxis Pharmaceutical
Tesar 2017 [30] Eslovaquia	UPD avanzadas Cohorte hipotética	Análisis coste-utilidad (modelo Markov) Perspectiva del sistema sanitario Horizonte 5 y 10 años	HEBERPROT-P®	Tto. habitual	NI	EUR (año NI) 5%	NI
Mesa Pérez 2018 [7] Cuba	UPD 56 pacientes en AP	Análisis de costes Perspectiva del hospital Horizonte 1 año	HEBERPROT-P® en 7 sesiones	No	518,39 pesos/sesión	Peso cubano, año NI NA	NI
Collazo-Herrera 2017 Cuba [31]	UPD 46 pacientes tratados en 2012-2014 en AP de La Habana	Análisis de costes Perspectiva del SNS Horizonte NI	HEBERPROT-P®	No	541,60 pesos/sesión	Peso cubano =USD (año NI) 3%	NI

AP: Atención primaria; NI = no informa; NA = no aplicable; Tto. = tratamiento; UPD: úlcera de pie diabético; USD = dólar estadounidense

Tabla 11. Resultados de las evaluaciones económicas

Estudio	Costes incluidos	Costes	Medidas de efectividad	Efectividad	Coste-efectividad	Análisis de sensibilidad	Conclusiones de los autores
Romero-Prada 2018 [29]	Costes directos – tto., visitas, material, prótesis, amputación, rehabilitación	En 5 años: rhEGF 18.953,73 USD; tto. habitual 11.164,95 USD	QALY, epitelización Fuente: literatura (Fernández-Montequín 2009 y 2007)	rhEGF: 3,51; tto. habitual: 2,93	13.428,94 USD/AVAC	Probabilístico: 78,1% de probabilidad de ser coste-efectivo con umbral de 17.696 USD (PIB per cápita 2016)	El tratamiento con rhEGF es más efectivo que el tratamiento habitual y es coste-efectivo en Colombia
Tesar 2017 [30]	NI	En 5 años: HEBERPROT-P® 81.167€; tto. habitual 65.727€. En 10 años: HEBERPROT-P® 130.675€; tto. habitual 115.235€.	AVAC, epitelización Fuente: literatura (Fernández-Montequín 2009 y 2007)	En 5 años: HEBERPROT-P®: 3,6784; tto. habitual: 3,5814. En 10 años: HEBERPROT-P®: 6,5610; tto. habitual: 6,3901.	En 5 años: 159.227 €/AVAC. En 10 años: 90.344 €/AVAC	Determinístico (±10%): más influencia utilidades tras amputación, efectividad de los ttos.	HEBERPROT-P® no es coste-efectivo en Eslovaquia. Sería coste-efectivo si el coste unitario bajara a 273€.
Mesa-Pérez 2018 [7]	Costes directos – material sanitario, tiempo de profesionales	5.257,54 pesos/paciente	NA	NA	NA	NA	A pesar de su coste elevado, HEBERPROT-P® constituyó un beneficio significativo para los afectados.
Collazo-Herrera 2017 [31]	Costes directos – tto., consultas médicas, pruebas diagnósticas, etc.	3.842,8 pesos/caso tratado; 5.050,5 pesos/lesión cicatrizada	% de úlceras cicatrizadas (epitelización) Fuente: propio estudio observacional	73,9%; media 6,2 sesiones/paciente	NA	Determinístico con efectividad y costes (±15%): coste-efectividad en rango de 5.000-6.000	HEBERPROT-P® es efectivo y su coste es menor que los ttos. convencionales existentes en otros países.

AVAC = años de vida ajustados por calidad; NI = no informa; NA = no aplicable; PIB = producto interno bruto; tto.:tratamiento; USD = dólar estadounidense

Los otros dos estudios son evaluaciones económicas parciales, es decir, estudios de costes, porque no cuentan con un comparador, aunque se autodenominan estudio de coste-beneficio [31] y estudio de coste-consecuencia [7]. Los dos estiman costes directos sanitarios a partir de un estudio observacional, con una muestra pequeña (46 y 56 pacientes respectivamente) y a corto plazo. El coste total por paciente fue establecido en 3.943 pesos y 5.258 pesos cubanos, respectivamente. Los dos estudios sacan unas conclusiones no basadas en sus resultados; Collazo-Herrera *et al.* [31] afirman que HEBERPROT-P® es menos costoso que otros tratamientos existentes, sin aportar evidencia; mientras que Mesa Pérez *et al.* [7] hablan en sus conclusiones de cirugías evitadas y mejoras de calidad de vida, sin incluir estas variables en sus medidas de resultados.

IV.2.2 Calidad metodológica de los estudios económicos incluidos

La evaluación de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas consideradas se muestra en la Tabla 12.

Para la evaluación global no se tuvieron en cuenta la categoría de los conflictos de interés y de la validez externa de los estudios, aunque sí se evaluaron aparte. Por un lado, en la pregunta sobre los conflictos de interés se valoró si éstos no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio, lo que no se cumple sobre todo en los estudios directamente financiados por los fabricantes del producto evaluado. Por otro lado, en la validez externa se evalúa si los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa, es decir, al contexto español. En este caso, los estudios realizados en países extranjeros inevitablemente utilizan parámetros que pueden diferir mucho del entorno español, sobre todo en cuanto a los costes unitarios.

El modelo económico de Romero-Prada *et al.* [29] cumplió con los criterios básicos de calidad, aunque existe el riesgo de sesgo por conflictos de interés siendo financiado por el fabricante. El segundo modelo llevado a cabo para Eslovaquia [30] no informó de los costes unitarios incluidos en el análisis, ni siquiera el precio del rhEGF, a pesar de que en sus conclusiones menciona un precio límite para cumplir con el criterio de coste-efectividad. Los dos estudios de costes [7,31] no cumplieron con varios de los criterios de calidad y su calidad global es baja (Tabla 12).

Tabla 12. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio	Pregunta de investigación	Método – validez interna	Resultados	Conclusiones	Conflictos de interés	Validez externa	Calidad de la evidencia
Romero-Prada 2018 [29]	Bien	Bien	Bien	Bien	Mal	Mal	Alta
Tesar 2017 [30]	Bien	Regular	Bien	Regular	Bien	Mal	Media
Mesa Pérez 2018 [7]	Mal	Mal	Mal	Mal	Regular	Mal	Baja
Collazo-Herrera 2017 [31]	Mal	Mal	Regular	Mal	Bien	Mal	Baja

Fichas de Lectura Crítica, Plataforma Web 3.0 [18] (ver Anexo 2).

IV.3. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, legales, sociales y relacionados con los pacientes

Las respuestas al listado de verificación corto de EUnetHTA sobre el posible impacto organizativo, ético, legal, social y relacionado con los pacientes que tendría la inclusión de esta tecnología en la cartera de servicios del SNS se muestran en el Anexo 3.

Se considera que esta tecnología no da lugar a nuevas cuestiones éticas aunque sí puede presentar algunas diferencias con respecto al manejo que se realiza actualmente de las UPD [32]. El rhEGF aporta la posibilidad de mejorar con más celeridad la evolución de una herida tórpida en el contexto de pie diabético; mejorando el estado de bienestar

del paciente y evitando las consecuencias derivadas de la situación de amputación. Es más, la bioética ha de formar parte de la decisión del profesional sanitario, sin perder de vista la autonomía y capacidad del paciente en la toma de sus propias decisiones sobre su futuro y encaminado a la recuperación de su estado de bienestar físico y su calidad de vida de manera objetiva y subjetiva.

La introducción de la tecnología descrita y su posible uso, frente al comparador existente, requiere de cambios organizativos. Requiere de reajustes a nivel de recursos humanos y materiales ya que para la aplicación de este tratamiento se requiere un equipo formado por personal de los siguientes ámbitos: podología, enfermería y angiología. Es muy importante la fluidez en la comunicación interprofesional a nivel de Atención Primaria y de Atención Especializada para el tratamiento, seguimiento y educación sanitaria, la cual es decisiva en la evolución del paciente. Este tratamiento se utiliza conjuntamente con la terapia habitual para ver como mejora su pronóstico, debido a la agilización del proceso cicatricial. Se utiliza como tecnología coadyuvante, no sustituye a la que se utiliza en la actualidad.

La introducción de la tecnología descrita y su posible uso frente al comparador existente puede dar lugar a nuevas cuestiones sociales. El uso satisfactorio de la nueva tecnología, aporta a los pacientes la mejora y bienestar de la preservación de su imagen (tanto autopercebida como por el resto de la sociedad); también preserva sus capacidades evitando las limitaciones derivadas de la amputación que sería la otra opción de tratamiento, que conforma la vertiente radical del mismo, cuando el resto de tratamientos no son efectivos.

La introducción de la tecnología descrita y su posible uso frente al comparador existente, en principio, no da lugar a nuevas cuestiones legales ya que, actualmente, en España únicamente ha sido fabricada con fines de investigación, al igual que en Europa y otros países, por lo que no está autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) por el momento.

V. Estudios en marcha

En la plataforma ICTRP se encontró un solo registro de estudio que se encuentra en fase de ejecución sobre el uso de rhEGF en UPD (N° registro: NCT02554851). Se trata de un estudio de intervención controlado con placebo, cuyo reclutamiento comenzó en enero de 2017. No se facilita la fecha prevista de finalización.

VI. Discusión

La prevalencia de la diabetes mellitus y sus complicaciones asociadas han ido creciendo en los últimos años hasta alcanzar proporciones epidémicas en todo el mundo [33]. La prevalencia global de la enfermedad del pie diabético es del 6,3% (IC 95%: 5,4-7,3%), siendo en Europa del 5,1% (IC 95%: 4,1-6,0) [34].

A pesar de que se han producido avances importantes dirigidos a mejorar la atención médica de los pacientes con diabetes mellitus, los problemas en los pies sigue siendo la causa líder a nivel mundial de amputaciones de miembros inferiores y causando un deterioro de la calidad de vida de estos pacientes. La alta morbilidad y mortalidad, la pérdida de horas de trabajo y los gastos asociados con los problemas del pie diabético requieren un enfoque rápido y adecuado para el manejo de las úlceras. Hoy en día está ampliamente aceptado que el abordaje de las UPD debe ser multidisciplinar y debe incluir un adecuado desbridamiento, descarga de presiones y tratamiento de la infección si existe una apropiada revascularización. Sin embargo, el proceso de cicatrización de las UPD, tal y como ocurre con el resto de heridas crónicas, es muy complejo. Las UPD se encuentran frecuentemente estancadas en una fase inflamatoria crónica con pobre formación de tejido de granulación [35].

Los productos de neutrófilos como elastasas, metaloproteasas y citoquinas proinflamatorias producen una degradación de la matriz extracelular y de los factores de crecimiento [36]. Basado en estos hallazgos, desde un punto de vista teórico, el tratamiento local de las UPD con factores de crecimiento podría mejorar la cicatrización de las úlceras. Se estimularía la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, lo que conlleva la formación de un tejido de granulación (acumulación de matriz extracelular, maduración y angiogénesis *de novo*) útil en el lecho ulceroso y el cierre de la herida [37]. Sin embargo, la descarga de presiones (que es una terapia convencional de estas lesiones) ha demostrado ser capaz de revertir la fase inflamatoria crónica a una fase aguda [38]. Por lo tanto, no podemos olvidar el estándar cuando tratamos UPD incluso con terapias avanzadas y costosas.

La oportunidad terapéutica del rhEGF se hace más importante a medida que la herida se aproxima a ser una entidad que amenaza los miembros dado que se considera que la infiltración local de rhEGF reduce el riesgo de amputación, en parte, debido a que se tratan úlceras de gran

magnitud clínica, grado 3 (lesión con osteomielitis o úlcera profunda con absceso) o 4 (necrosis de una parte o gangrena limitada) según la clasificación de Wagner. Sin embargo, la clasificación de Wagner es confusa en cuanto a la etiología lesional. Una lesión con grado 3, donde predomina la infección, puede ser isquémica, neuropática o mixta, y las gangrenas localizadas en el pie pueden ser isquémicas o provocadas por la infección. Ello quiere decir que, en gran parte de estas lesiones, antes de aplicar el factor de crecimiento, debemos realizar desbridamientos o incluso amputaciones parciales del pie para controlar la sepsis local. Por lo tanto, la aplicación del rhEGF sería en heridas posquirúrgicas (agudas) y no en úlceras crónicas lo que conlleva una fisiopatología totalmente distinta. Por otro lado, una gangrena localizada isquémica está asociada a una isquemia crítica cuyo tratamiento es una revascularización. En el ECA de Fernández-Montequín *et al.*, los pacientes que tenían posibilidades de revascularización fueron excluidos, sin embargo, de los pacientes que entraron en el estudio, que son aquellos sin posibilidades de revascularización, no informan del grado de isquemia que presentaban, cuántos de ellos requirieron desbridamientos y/o revascularización, ni qué tipo de tratamientos antimicrobianos se aplicaron y en qué casos.

El rhEGF está indicado para el tratamiento de las UPD (neuropáticas o isquémicas) junto con otras terapias convencionales. La administración del tratamiento de forma intralesional y perilesional resulta relevante ya que el rhEGF, en la superficie de la herida, pueda ser degradado por las proteasas de la biopelícula que cubre la lesión y/o de su fluido. Además, se ha comprobado que el tejido de granulación que responde al tratamiento con rhEGF se desarrolla a partir de las capas profundas de la herida y que su administración intralesional (y perilesional) hasta completar el cierre de la úlcera (en conjunto con un buen cuidado del pie con un enfoque de equipo multidisciplinar) acelera la cicatrización, con lo que se reduce el tiempo de curación y la estancia hospitalaria, lo que implicaría finalmente un ahorro de costes. La eficacia y seguridad del rhEGF ha sido valorada en varios ensayos clínicos exploratorios [3,19,39] y uno confirmatorio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo [19]. En este ensayo, el tiempo de curación de la UPD se ve reducido ($p=0,006$) justo al final del tratamiento y también al final del seguimiento ($p=0,040$). Se informa de la necesidad y el grado de amputación requerido aunque también puede depender de la naturaleza de la úlcera (etiopatogenia y gravedad según la clasificación de Wagner). No obstante, en ninguno de los tres trabajos que se han incluido en este informe para ser analizados se especifican cuáles fueron las indicaciones para que se

decidiera amputar y solo en uno de ellos se especifica cómo se diagnostica la isquemia ($ITB < 0,75$) y el rango de $0,75$ y 0 , que es un margen amplio que impide conocer qué pacientes se incluyeron finalmente (no se refirieron a ello en el apartado correspondiente a materiales y métodos).

La evidencia científica disponible sobre el efecto del rhEGF en el tratamiento adyuvante de las UPD, en su mayoría formada por estudios sin grupo de comparación, es muy limitada para extraer conclusiones definitivas. En cuanto a la seguridad, los estudios disponibles indican que los eventos adversos más frecuentes son dolor y sensación de ardor en el lugar de la administración, temblor y escalofríos pero sin diferencias significativas con respecto al placebo. En cuanto a la efectividad, el único ECA realizado hasta la fecha que estudia el efecto del rhEGF en la cicatrización de UPD obtiene un mayor porcentaje de individuos que mostraron tejido de granulación que cubría $\geq 50\%$ de la úlcera a las dos semanas de tratamiento tanto en el grupo rhEGF $75 \mu\text{g}$ (OR = $7,5$; IC 95%, $2,9-18,9$) como en el grupo rhEGF $25 \mu\text{g}$ (OR = $3,7$; IC 95%, $1,6-8,7$) en comparación con el grupo tratado con placebo. Así mismo, se obtuvo un efecto significativo a favor del rhEGF en cuanto al tiempo requerido para la granulación completa de la úlcera ($p=0,006$). Sin embargo, no se obtiene una diferencia significativa en la tasa de amputaciones entre el uso de rhEGF y el placebo.

En cuanto a la dosis de administración, los mejores resultados se han obtenido cuando se administra la dosis de $75 \mu\text{g}$. En todos los estudios el rhEGF se ha aplicado en frecuencia y procedimentalmente de la manera en la que el fabricante del producto indica salvo en el estudio de postcomercialización de Yera-Alos et al. en el que se informa que los médicos decidieron qué dosis aplicar dependiendo de su criterio o de la disponibilidad de viales del producto de una u otra concentración. La forma de aplicación es uniforme entre los estudios ya que en todos se hace repartiendo el contenido del vial desde los bordes de la úlcera hasta las zonas más profundas y, en caso de que haya infección, distribuyendo el contenido desde las zonas no infectadas hasta las que sí lo están. En cuanto al diluyente que se utiliza para la reconstitución del producto, en los 3 estudios considerados en nuestro análisis es agua estéril. Sin embargo, en un estudio de una serie de casos publicado por García-Herrera en el año 2012 [40] que valoró con qué tipo de diluyente se obtenían mejores resultados, se concluyó que el suero salino tenía mejores resultados. A pesar de esto, posteriormente se ha seguido usando el agua estéril como diluyente.

La fortaleza de la RS de la literatura realizada para el presente informe de ETS radica en el hecho de que se ha llevado a cabo conforme a los principios fundamentales para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica.

Una posible limitación de esta RS, derivada de la metodología, es la probabilidad de que no se hayan incluido en el análisis estudios relevantes como resultado de su no publicación, o porque lo estén en una lengua distinta del inglés o castellano, o por haberse publicado en revistas no indexadas. Sin embargo, el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios incluidos junto con la consulta al fabricante del producto en España *Praxis Pharmaceutical S.A.* en cuanto a posibles estudios no identificados en nuestra búsqueda electrónica hace que esta probabilidad sea muy reducida.

Contribución de los autores

Autores

- *Estefanía Herrera Ramos*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda y consulta en bases de datos, selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios y redacción parcial del presente informe.
- *Mª del Mar Trujillo Martín*. ✉ Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, dirección y revisión del estudio y redacción parcial del presente informe.
- *Renata Linertová*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura económica, diseño, desarrollo, implementación y análisis de los resultados de la evaluación económica, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Ana Mª de Pascual Medina*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Selección de estudios, extracción de datos, participación en la redacción del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Javier Aragón Sánchez*. Unidad de Pie Diabético, Hospital La Paloma, Las Palmas de Gran Canaria – Asesoramiento durante todo el estudio, incluido el análisis coste-efectividad, y revisión del primer borrador del informe.
- *Isabel Andía Ortiz*. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya – Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Francisco J. Iruzubieta Barragan*. Universidad de La Rioja/Servicio Riojano de Salud. Grupo Nacional para el estudio y asesoramiento en

úlceras por presión y heridas crónicas (GNEAUPP). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.

- *Marta Ferrer Solá*. Unidad de heridas, Hospital de la Santa Creu de Vic, Barcelona – Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Supervisión del estudio y revisión del primer borrador del informe.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe completaron un formulario de declaración de intereses en los últimos tres años. Todos ellos declararon no tener intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados que puedan influir en su juicio profesional al respecto.

Empresas contactadas

- *Praxis Pharmaceutical S.A.* (dirección postal: P.E. San Fernando de Henares, Edificio Dublín, 2ª planta, 28830 San Fernando de Henares, Madrid)

Referencias

1. Cinza A, Quintana M, Lombardero J, Poutou R, Pérez E, Pérez L, et al. A batch process for production of human epidermal growth factor in yeast. Product characterization. *Biotechnol. Apl.* 1991;8(2):166–73.
2. HEBERPROT-P ® Product Synopsis.
3. Acosta JB, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, Rio A Del, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int. Wound J.* 2006;3(3).
4. Yera IB, Alonso L, Debesa F, Álvarez A, Debesa F. Postmarketing effectiveness and safety of Heberprot-P for diabetic foot ulcer treatment in Cuba. *Biol. Apl.* 2010;27:124–6.
5. Yera-Alos IB, Alonso-Carbonell L, Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, Moreira-Martínez M, Marrero-Rodríguez 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;14:44.
6. Sun J-H, Tsai J-S, Huang C-H, Lin C-H, Yang H-M, Chan Y-S, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012 Mar;95(3):358–63.
7. Mesa Pérez E de J, Peregrino Callis G, Rosell Valdenebro L, Fong Sorribe R. Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P ® en pacientes con pie diabético. *MEDISAN* . 2018;22(3):223.
8. Camp A. Cuidados en el pie diabético. . Barcelona: ; 2002. 1a ed. Barcelona: Smith&Nephew SA; 2002.
9. Rueda J, Aragón F, Giralt E, Capillas R, Gago M, García F. Pie diabético. In: Soldevilla J, Torra J editors, editor. *Atención Integral de las Heridas Crónicas*. Madrid: 2004. p. 331–58.
10. Jeon B-J, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int. Wound J.* 2017 Jun;14(3):537–45.
11. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* 1981 Sep;2(2):64–122.
12. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJM. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: The Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care.* 2001;24(1):84–8.
13. Calhoun JH, Cantrell J, Cobos J, Lacy J, Valdez RR, Hokanson J,

- et al. Treatment of Diabetic Foot Infections: Wagner Classification, Therapy, and Outcome. *Foot Ankle Int.* 1988;9(3):101–6.
14. Sun J-HH, Tsai J-SS, Huang C-HH, Lin C-HH, Yang H-MM, Chan Y-SS, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012 Mar;95(3):358–63.
 15. Higgins J, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Version 5.1.0 [Internet]. 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
 16. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savovi J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355.
 17. Cabello JB. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender Estudios de Cohortes. En: ; . . P.23-27. Disponible en: [Internet]. In: CASPe. Cuaderno II. 2005. p. 23–7.
 18. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N H de SI. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Informes de Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006.
 19. 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.
 20. García Herrera CMAL, Rodríguez Fernández R, Ruiz VM3, Rodríguez Hernández L ACL, Febles Sanabria R, Pancorbo Sandoval C, Cantero Calderón S, Vázquez Díaz O MCM. REDUCCIÓN DE LAS AMPUTACIONES CON HEBERPROT P EN LA TERAPIA LOCAL DEL PIE DIABÉTICO. *Spanish J. Surg. Res.* 2011;14(1):21–6.
 21. Calvagno M, Tolstano A, Carrio M, Bullo F, Gómez R, Hospital San Roque. Tratamiento de úlceras severas de pie diabético con factor de crecimiento epidérmico recombinante (Heberprot-P). Análisis retrospectivo de los resultados obtenidos en Argentina. *Rev. argentina cirugía Cardiovasc.* 2012;10(3):153–62.
 22. Hernández-Cañete CM, González-Pacheco HH, Sánchez-Montiel ME, Vega García R. Tratamiento con Heberprot-P en Ciego de Ávila. *Rev. Cuba. angiología. cir. vasc.* 2009;10(1).
 23. Nguyen VT, Nguyen TK, Nguyen MH, Nguyen TBD, Tran L. Evaluation of the efficacy and safety of recombinant human

- epidermal growth factor (Heberprot P) intralesional and perilesional infiltrations in treatment of severe diabetic foot ulcers. *J. Pract. Med.* 2012;1(804):97–100.
24. Martínez R, Montano E, Pérez D, Torres O, Tejera JF, González L. Técnica no quirúrgica pero eficaz para el tratamiento del pie diabético. *Biotechnol. Apl.* 2010;27:116–9.
 25. Velazquez W, Valles A, Curbelo W. Impact of epidermal growth factor on the treatment of diabetic foot ulcers. *Biotechnol. Apl.* 2010;27(2):129–41.
 26. Fernández-Montequin, JI. Betancourt, BY. Leyva-González, G. López-Mola, E. Galán-Naranjo, K. Ramírez-Navas, M. Bermúdez-Rojas, S. Rosales F. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in advanced diabetic foot ulcer: Treatment up to complete wound closure. *Int. Wound J.* 2009;6(1):67–72.
 27. Hernández Rivero M. Heberprot-P , an effective therapy for prevention of diabetic foot amputation. *Rev. Cuba. Angiol. y Cirugía Basc.* 2009;10(1):3–11.
 28. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1994;10(2):93–102.
 29. Romero Prada 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.
 30. 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(DEC):1–6.
 31. Collazo Herrera M, Sosa Lorenzo I, González LF, García Díaz D, Corona Miranda B. Evaluación económica del tratamiento con Heberprot P® para las úlceras del pie diabético en el Centro de Atención al Diabético La Habana, 2012–2014. *PharmacoEcon Span Res Artic.* 2017;14(2):59–66.
 32. Camacho A, Antonio R, Godoy D, Calvo AE, Vicente D, Ruiz V. Manejo multidisciplinar del pie diabético [Internet]. *Esmon Publ.* 2015 [Accedido 12-12-2018]. 156 p. Disponible en: https://rodin.uca.es/xmlui/bitstream/handle/10498/20180/LIBRO_PIE_DIABETICO_2015_DEF.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 33. Dumantepe M, Fazliogullari O, Seren M, Uyar I, Basar F. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in chronic diabetic foot ulcers. *Growth Factors.* 2015;33(2):128–32.
 34. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The

- global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719–24.
35. Blakytyn R, Jude EB. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. 2009;8(2):95–104.
 36. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin. Dermatol*. 2007;25(1):19–25.
 37. López-saura P a, Berlanga-acosta J, Fernández-montequín JI, Valenzuela-silva C, González-díaz O, Savigne W, et al. Intralesional Human Recombinant Epidermal Growth Factor for the Treatment of Advanced Diabetic Foot Ulcer : From Proof of Concept to Confirmation of the Efficacy and Safety of the Procedure. *Glob. Prespective Diabet. Foot Ulcerations*. 2011;(December):217–38.
 38. Piaggese A, Viacava P, Rizzo L, Naccarato G, Baccetti F, Romanelli M, et al. Semiquantitative Analysis of the Histopathological Features of the Neuropathic Foot Ulcer: Effects of pressure relief. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3123–8.
 39. Fernández-Montequin, JI. Infante-Cristiá, E. Valenzuela-Silva, C. Franco-Pérez, N. Savigne-Gutierrez, W. Artaza-Sanz, H. Morejón-Vega L. 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.
 40. García-Herrera CMAL, Cantero Calderón S, Vazquez Díaz O, Jiménez Pérez MJ, Acosta Cabadilla L, Rodríguez Hernández L, Siscar Guedez TC, Moliner Cartaya M, Montes de Oca D, Ramos Rodríguez MV, Sauri Chávez JE TIA. Evaluación de la eficacia y seguridad del Heberprot-p con dos diluentes en el tratamiento del pie diabético. *Rev. española Investig. quirúrgicas*, ISSN 1139-8264, Vol. 15, N°. 1, 2012, págs. 3-8. 2012;15(1):3–8.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

MEDLINE

- 1) exp foot ulcer/ or ((ulcer* or wound*) adj3 (foot or feet or "lower extremity" or leg)).ti,ab,kw.
- 2) exp diabetic foot/ or (dfu* or 'diabetic foot' or (diabet* adj3 (foot or feet or ulcer* or wound*))).ti,ab,kw.
- 3) 1 or 2
- 4) exp Epidermal Growth Factor/
- 5) (epidermal growth factor*¹ or 'recombinant epidermal growth factor' or 'recombinant human epidermal growth factor' or egf or egf* or rhgef or 'egf rich').ti,ab,kw.
- 6) ((epiderm* adj2 growth adj2 factor*) or (epidermal adj2 gf) or (epiderm* adj 'growth factor*')).ti,ab,kw.
- 7) (heberprot* or 'regen-d\$150' or 'regen d' or easyef* or epiprot* or epidermin* or nepidermina or citoprot* or epifactor* or 'epiprot heberprot').mp.
- 8) 4 or 5 or 6 or 7
- 9) 3 and 8
- 10) Randomized Controlled Trials as Topic/
- 11) randomized controlled trial/
- 12) Random Allocation/
- 13) Double Blind Method/
- 14) Single Blind Method/
- 15) clinical trial/
- 16) clinical trial, phase i.pt.
- 17) clinical trial, phase ii.pt.
- 18) clinical trial, phase iii.pt.
- 19) clinical trial, phase iv.pt.
- 20) controlled clinical trial.pt.
- 21) randomized controlled trial.pt.
- 22) multicenter study.pt.
- 23) clinical trial.pt.
- 24) exp Clinical Trials as topic/

- 25) or/10-24
- 26) (clinical adj trial\$.tw.
- 27) ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
- 28) PLACEBOS/
- 29) placebo\$.tw.
- 30) randomly allocated.tw.
- 31) (allocated adj2 random\$.tw.
- 32) or/26-31
- 33) 25 or 32
- 34) case report.tw.
- 35) letter/
- 36) historical article/
- 37) or/34-36
- 38) 33 not 37
- 39) systematic\$ review\$.ti,ab.
- 40) meta-analysis as topic/
- 41) meta-analytic\$.ti,ab.
- 42) meta-analysis.ti,ab,pt.
- 43) metanalysis.ti,ab.
- 44) metaanalysis.ti,ab.
- 45) meta analysis.ti,ab.
- 46) meta-synthesis.ti,ab.
- 47) metasynthesis.ti,ab.
- 48) meta synthesis.ti,ab.
- 49) meta-regression.ti,ab.
- 50) metaregression.ti,ab.
- 51) meta regression.ti,ab.
- 52) (synthes\$ adj3 literature).ti,ab.
- 53) (synthes\$ adj3 evidence).ti,ab.
- 54) integrative review.ti,ab.
- 55) data synthesis.ti,ab.
- 56) (research synthesis or narrative synthesis).ti,ab.
- 57) (systematic study or systematic studies).ti,ab.
- 58) (systematic comparison\$ or systematic overview\$.ti,ab.
- 59) evidence based review.ti,ab.
- 60) comprehensive review.ti,ab.
- 61) critical review.ti,ab.

- 62) quantitative review.ti,ab.
- 63) structured review.ti,ab.
- 64) realist review.ti,ab.
- 65) realist synthesis.ti,ab.
- 66) 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50
or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or
62 or 63 or 64 or 65
- 67) review.pt.
- 68) medline.ab.
- 69) pubmed.ab.
- 70) cochrane.ab.
- 71) embase.ab.
- 72) cinahl.ab.
- 73) psyc?lit.ab.
- 74) psyc?info.ab.
- 75) (literature adj3 search\$.ab.
- 76) (database\$ adj3 search\$.ab.
- 77) (bibliographic adj3 search\$.ab.
- 78) (electronic adj3 search\$.ab.
- 79) (electronic adj3 database\$.ab.
- 80) (computeri?ed adj3 search\$.ab.
- 81) (internet adj3 search\$.ab.
- 82) included studies.ab.
- 83) (inclusion adj3 studies).ab.
- 84) inclusion criteria.ab.
- 85) selection criteria.ab.
- 86) predefined criteria.ab.
- 87) predetermined criteria.ab.
- 88) (assess\$ adj3 (quality or validity)).ab.
- 89) (select\$ adj3 (study or studies)).ab.
- 90) (data adj3 extract\$.ab.
- 91) extracted data.ab.
- 92) (data adj2 abstracted).ab.
- 93) (data adj3 abstraction).ab.
- 94) published intervention\$.ab.
- 95) ((study or studies) adj2 evaluat\$.ab.
- 96) (intervention\$ adj2 evaluat\$.ab.
- 97) confidence interval\$.ab.

- 98) heterogeneity.ab.
- 99) pooled.ab.
- 100) pooling.ab.
- 101) odds ratio\$.ab.
- 102) (Jadad or coding).ab.
- 103) or/68-102
- 104) 67 and 103
- 105) review.ti.
- 106) 103 and 105
- 107) (review\$ adj4 (papers or trials or studies or evidence or intervention\$ or evaluation\$)).ti,ab.
- 108) 66 or 104 or 106 or 107
- 109) letter.pt.
- 110) editorial.pt.
- 111) comment.pt.
- 112) 109 or 110 or 111
- 113) 108 not 112
- 114) exp animals/ not humans/
- 115) 113 not 114
- 116) Economics/
- 117) exp "costs and cost analysis"/
- 118) Economics, Dental/
- 119) exp economics, hospital/
- 120) Economics, Medical/
- 121) Economics, Nursing/
- 122) Economics, Pharmaceutical/
- 123) (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab.
- 124) (expenditure\$ not energy).ti,ab.
- 125) value for money.ti,ab.
- 126) budget\$.ti,ab.
- 127) 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126
- 128) ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.
- 129) (metabolic adj cost).ti,ab.
- 130) ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.
- 131) 128 or 129 or 130
- 132) 127 not 131

- 133) letter.pt.
- 134) editorial.pt.
- 135) historical article.pt.
- 136) 133 or 134 or 135
- 137) 132 not 136
- 138) exp animals/ not humans/
- 139) 137 not 138
- 140) bmj.jn.
- 141) "cochrane database of systematic reviews".jn.
- 142) health technology assessment winchester england.jn.
- 143) 140 or 141 or 142
- 144) 139 not 143
- 145) Epidemiologic studies/
- 146) exp case control studies/
- 147) exp cohort studies/
- 148) Case control.tw.
- 149) (cohort adj (study or studies)).tw.
- 150) Cohort analy\$.tw.
- 151) (Follow up adj (study or studies)).tw.
- 152) (observational adj (study or studies)).tw.
- 153) Longitudinal.tw.
- 154) Retrospective.tw.
- 155) Cross sectional.tw.
- 156) Cross-sectional studies/
- 157) or/145-156
- 158) 9 and 38
- 159) 9 and 115
- 160) 9 and 144
- 161) 9 and 157

EMBASE

- 1) foot ulcers'/exp OR ((ulcer* OR wound*) NEAR/3 (foot OR feet OR 'lower extremity' OR leg))
- 2) 'diabetic foot'/exp
- 3) dfu* OR 'diabetic foot' OR (diabet* NEAR/3 (foot OR feet OR ulcer* OR wound*))

- 4) #1 OR #2 OR #3
- 5) 'epidermal growth factor'/exp
- 6) 'epidermal growth factor*':ti,ab,de OR 'recombinant epidermal growth factor':ti,ab,de OR 'recombinant human epidermal growth factor':ti,ab,de OR egf:ti,ab,de OR egf*:ti,ab,de OR rhgef:ti,ab,de OR 'egf rich':ti,ab,de
- 7) ((epiderm* NEAR/2 growth NEAR/2 factor*):ti,ab,de) OR ((epidermal NEAR/2 gf):ti,ab,de) OR ((epiderm* NEAR/1 'growth factor*'):ti,ab,de)
- 8) heberprot* OR 'regen-d™150' OR 'regen d' OR easyef* OR epiprot* OR epidermin* OR nepidermina OR citoprot* OR epifactor* OR 'epiprot heberprot'
- 9) #5 OR #6 OR #7 OR #8
- 10) #4 AND #9
- 11) 'clinical trial'/de
- 12) 'randomized controlled trial'/de
- 13) 'controlled clinical trial'/de
- 14) 'multicenter study'/de
- 15) 'phase 3 clinical trial'/de
- 16) 'phase 4 clinical trial'/de
- 17) 'randomization'/exp
- 18) 'single blind procedure'/de
- 19) 'double blind procedure'/de
- 20) 'crossover procedure'/de
- 21) 'placebo'/de
- 22) 'randomi*ed controlled trial*':ti,ab
- 23) rct:ti,ab
- 24) (random* NEAR/2 allocat*):ti,ab
- 25) 'single blind*':ti,ab
- 26) 'double blind*':ti,ab
- 27) ((treble OR triple) NEAR/1 blind*):ti,ab
- 28) placebo*:ti,ab
- 29) 'prospective study'/de
- 30) #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
- 31) 'case study'/de
- 32) 'case report':ti,ab

- 33) 'abstract report'/de OR 'letter'/de
- 34) 'conference paper'/it
- 35) 'conference abstract'/it
- 36) 'conference proceeding'/it
- 37) 'editorial'/it
- 38) 'letter'/it
- 39) 'note'/it
- 40) #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39
- 41) #30 NOT #40
- 42) #10 AND #41
- 43) 'systematic review':ti,ab
- 44) 'systematic* literature review*':ti,ab
- 45) 'systematic review'
- 46) 'systematic review (topic)'
- 47) 'meta analysis'
- 48) 'meta analysis (topic)'
- 49) 'meta analytic*':ti,ab
- 50) 'meta analysis':ti,ab
- 51) metanalysis:ti,ab
- 52) metaanalysis:ti,ab
- 53) 'meta analysis':ti,ab
- 54) 'meta synthesis':ti,ab
- 55) metasynthesis:ti,ab
- 56) 'meta synthesis':ti,ab
- 57) 'meta regression':ti,ab
- 58) metaregression:ti,ab
- 59) 'meta regression':ti,ab
- 60) (synthes* NEAR/3 literature):ti,ab
- 61) (synthes* NEAR/3 evidence):ti,ab
- 62) (synthes* NEAR/2 qualitative):ti,ab
- 63) 'integrative review':ti,ab
- 64) 'data synthesis':ti,ab
- 65) 'research synthesis':ti,ab OR 'narrative synthesis':ti,ab
- 66) 'systematic study':ti,ab OR 'systematic studies':ti,ab
- 67) 'systematic comparison*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab
- 68) (systematic NEAR/2 search*):ti,ab
- 69) 'systematic* literature research*':ti,ab

- 70) (review NEAR/3 'scientific literature'):ti,ab
- 71) ('literature review' NEAR/2 'side effect*'):ti,ab
- 72) ('literature review' NEAR/2 'adverse effect*'):ti,ab
- 73) ('literature review' NEAR/2 'adverse event'):ti,ab
- 74) ('evidence-based' NEAR/2 'review'):ti,ab
- 75) 'comprehensive review':ti,ab
- 76) 'critical review':ti,ab
- 77) 'critical analysis':ti,ab
- 78) 'quantitative review':ti,ab
- 79) 'structured review':ti,ab
- 80) 'realist review':ti,ab
- 81) 'realist synthesis':ti,ab
- 82) (pooled NEAR/2 analysis):ti,ab
- 83) ('pooled data' NEAR/6 (studies OR trials)):ti,ab
- 84) medline:ti,ab AND (inclusion NEAR/3 criteria):ti,ab
- 85) (search NEAR/1 (strateg* OR term*)):ti,ab
- 86) #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85
- 87) medline:ab
- 88) pubmed:ab
- 89) cochrane:ab
- 90) embase:ab
- 91) cinahl:ab
- 92) psyc*lit:ab
- 93) psyc*info:ab
- 94) 'lilacs':ab
- 95) (literature NEAR/3 search*):ab
- 96) (database* NEAR/3 search*):ab
- 97) (bibliographic NEAR/3 search*):ab
- 98) (electronic NEAR/3 search*):ab
- 99) (electronic NEAR/3 database*):ab
- 100) (computer*ed NEAR/3 search*):ab
- 101) ('internet' NEAR/3 search*):ab
- 102) 'included studies':ab

103) (inclusion NEAR/3 studies):ab
 104) 'inclusion criteria':ab
 105) 'selection criteria':ab
 106) 'predefined criteria':ab
 107) 'predetermined criteria':ab
 108) (assess* NEAR/3 (quality OR validity)):ab
 109) (select* NEAR/3 (study OR studies)):ab
 110) (data NEAR/3 extract*):ab
 111) 'extracted data':ab
 112) (data NEAR/2 abstracted):ab
 113) (data NEAR/3 abstraction):ab
 114) 'published intervention*':ab
 115) ((study OR studies) NEAR/2 evaluat*):ab
 116) (intervention* NEAR/2 evaluat*):ab
 117) 'confidence interval*':ab
 118) heterogeneity:ab
 119) pooled:ab
 120) pooling:ab
 121) 'odds ratio*':ab
 122) jadad:ab OR coding:ab
 123) 'evidence based':ti,ab
 124) #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR
 #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102
 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109
 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116
 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123
 125) review:it
 126) #124 AND #125
 127) review:ti
 128) #124 AND #127
 129) (review* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR
 evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR
 findings)):ti,ab
 130) (retriev* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR
 evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR
 findings)):ti,ab
 131) #86 OR #126 OR #128 OR #129 OR #130
 132) letter:it

133) editorial:it
134) #132 OR #133
135) #131 NOT #134
136) animal OR nonhuman NOT 'human'/exp
137) #135 NOT #136
138) 'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'the cochrane database of systematic reviews':jt
139) #137 NOT #138
140) 'conference abstract':it
141) #139 NOT #140
142) #10 AND #141
143) 'health economics'
144) 'economic evaluation'/exp
145) 'health care cost'/exp
146) 'pharmacoeconomics'
147) #143 OR #144 OR #145 OR #146
148) econom*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab
149) expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab
150) (value NEAR/2 money):ti,ab
151) budget*:ti,ab
152) #148 OR #149 OR #150 OR #151
153) #147 OR #152
154) letter:it
155) editorial:it
156) note:it
157) #154 OR #155 OR #156
158) #153 NOT #157
159) (metabolic NEAR/1 cost):ti,ab
160) ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab
161) ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab
162) #159 OR #160 OR #161
163) #158 NOT #162
164) 'animal'/de
165) 'animal experiment'/exp
166) 'nonhuman'/de

167) rat:ti,ab,lnk OR rats:ti,ab,lnk OR mouse:ti,ab,lnk OR mice:ti,ab,lnk
 OR hamster:ti,ab,lnk OR hamsters:ti,ab,lnk OR animal:ti,ab,lnk OR
 animals:ti,ab,lnk OR dog:ti,ab,lnk OR dogs:ti,ab,lnk OR cat:ti,ab,lnk
 OR cats:ti,ab,lnk OR bovine:ti,ab,lnk OR sheep:ti,ab,lnk
 168) #164 OR #165 OR #166 OR #167
 169) 'human'/exp
 170) 'human experiment'
 171) #169 OR #170
 172) #168 NOT (#168 AND #171)
 173) #163 NOT #172
 174) '09598146':is
 175) 1469493x:is OR 13665278:is
 176) 17561833:is
 177) #174 OR #175 OR #176
 178) #173 NOT #177
 179) 'conference abstract':it
 180) #178 NOT #179
 181) #10 AND #180
 182) 'clinical study'/de
 183) 'case control study'/de
 184) 'family study'/de
 185) 'longitudinal study'/de
 186) 'retrospective study'/de
 187) 'prospective study'/de
 188) 'randomized controlled trial'/de
 189) #187 NOT #188
 190) 'cohort analysis'/de
 191) (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 192) ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 193) ('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 194) ('observational' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 195) ('epidemiologic*' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 196) ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 197) #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #189 OR #190 OR
 #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196
 198) #10 AND #197

CINAHL

- 1) (MH "Foot Ulcer+") OR (MM "Diabetic Foot")
- 2) TI (((ulcer* OR wound*) N3 (foot OR feet OR 'lower extremity' OR leg))) OR AB (((ulcer* OR wound*) N3 (foot OR feet OR 'lower extremity' OR leg)))
- 3) TI ((dfu* OR 'diabetic foot' OR (diabet* N3 (foot OR feet OR ulcer* OR wound*)))) OR AB ((dfu* OR 'diabetic foot' OR (diabet* N3 (foot OR feet OR ulcer* OR wound*))))
- 4) S1 OR S2 OR S3
- 5) (MM "Epidermal Growth Factors")
- 6) TI (('epidermal growth factor*' or 'recombinant epidermal growth factor' or 'recombinant human epidermal growth factor' or egf or egf* or rhegf or 'egf rich')) OR AB (('epidermal growth factor*' or 'recombinant epidermal growth factor' or 'recombinant human epidermal growth factor' or egf or egf* or rhegf or 'egf rich'))
- 7) TI (((epiderm* N2 growth N2 factor*) or (epidermal N2 gf) or (epiderm* N1 'growth factor*'))) OR AB (((epiderm* N2 growth N2 factor*) or (epidermal N2 gf) or (epiderm* N1 'growth factor*')))
- 8) TX (heberprot* or 'regen-d\$150' or 'regen d' or easyef* or epiprot* or epidermin* or nepidermina or citoprot* or epifactor* or 'epiprot heberprot')
- 9) S5 OR S6 OR S7 OR S8
- 10) S4 AND S9

COCHRANE

- 1) MeSH descriptor: [Diabetic Foot] explode all trees
- 2) MeSH descriptor: [Foot Ulcer] explode all trees
- 3) ((ulcer* OR wound*) NEAR/3 (foot OR feet OR 'lower extremity' OR leg))
- 4) (dfu* OR 'diabetic foot' OR (diabet* NEAR/3 (foot OR feet OR ulcer* OR wound*))) :ti,ab,kw
- 5) #1 OR #2 OR #3 OR #4
- 6) MeSH descriptor: [Epidermal Growth Factor] explode all trees
- 7) ('epidermal growth factor*' or 'recombinant epidermal growth factor' or 'recombinant human epidermal growth factor' or egf or egf* or rhegf or 'egf rich') :ti,ab,kw

- 8) ((epiderm* NEAR/2 growth NEAR/2 factor*) or (epidermal NEAR/2 gf) or (epiderm* NEAR/1 'growth factor*')):ti,ab,kw
- 9) (heberprot* or 'regen-d\$150' or 'regen d' or easyef* or epirot* or epidermin* or nepidermina or citoprot* or epifactor* or 'epirot heberprot')
- 10) #6 OR #7 OR #8 OR #9
- 11) #5 AND #10

BVS

- 1) mh:((mh:(("FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO" AND (herida* OR ulcera* OR pie)) AND (clinical_aspect:("therapy") AND limit:("humans")))) AND (db:("CUMED" OR "IBECS" OR "LILACS"))) AND (instance:"regional")

Anexo 2. Escalas para evaluar riesgo de sesgo de los estudios incluidos

ECA. Colaboración Cochrane

Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	
Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados notificados por el paciente)	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	
Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados objetivos)	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo) [≤ 3 meses]	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [> 3 meses]	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	
Otros sesgos	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	
Libre de conflictos de interés	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: + - Riesgo incierto: ? - Alto riesgo: - - No aplicable: N.A. 	

Estudios de intervención no aleatorizados. ROBINS-I

Domain 1: Bias due to confounding
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?
Y / PY / PN / N / NI
1.2 If Y/PY to 1.1: Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?
NA / Y / PY / PN / N / NI
1.3 If Y/PY to 1.1: Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?
NA / Y / PY / PN / N / NI
1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?
Y / PY / PN / N / NI
1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?
NA / Y / PY / PN / N / NI
1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?
Y / PY / PN / N / NI
1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?
Y / PY / PN / N / NI
1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?
NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
<i>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</i>
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?
Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable
Domain 2: Bias in selection of participants into the study
2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?
Y / PY / PN / N / NI
2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?
NA / Y / PY / PN / N / NI
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?
NA / Y / PY / PN / N / NI

2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?
Y / PY / PN / N / NI
2.5 If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?
NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
<i>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</i>
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?
Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
Domain 3: Bias in classification of interventions
3.1 Were intervention groups clearly defined?
Y / PY / PN / N / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?
Y / PY / PN / N / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?
Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
<i>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</i>
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?
Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
Domain 4: Bias due to deviations from intended interventions
4.1 Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?
Y / PY / PN / N / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?
NA / Y / PY / PN / N / NI
4.3 Were important co-interventions balanced across intervention groups?
Y / PY / PN / N / NI
4.4 Was the intervention implemented successfully for most participants?
Y / PY / PN / N / NI
4.5 Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?
Y / PY / PN / N / NI
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?
NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
<i>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</i>

Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?
Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
Domain 5: Bias due to missing data
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?
Y / PY / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?
Y / PY / PN / N / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?
Y / PY / PN / N / NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?
NA / Y / PY / PN / N / NI
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?
NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
<i>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</i>
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?
Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
Domain 6: Bias in measurement of outcomes
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?
Y / PY / PN / N / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?
Y / PY / PN / N / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?
Y / PY / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?
Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
<i>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</i>
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?
Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
Domain 7: Bias in measurement of outcomes
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...
7.1 ... multiple outcome measurements within the outcome domain?
Y / PY / PN / N / NI
7.2 ... multiple analyses of the intervention-outcome relationship?
Y / PY / PN / N / NI
7.3 ... different subgroups?

Risk of bias judgement
<i>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</i>
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?
Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
Overall bias
Risk of bias judgement
<i>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</i>
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?
Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Estudios de cohortes. Escala CASPE

PREGUNTA	SÍ	NO SÉ	NO
Pregunta de investigación ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?			
Selección ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?			
Medida de resultado ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?			
Factores de confusión ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?			
Seguimiento ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?			
Resultados creíbles ¿Parecen creíbles los resultados?			
Concordancia con otras evidencias ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?			
Aplicación local ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			

Evaluaciones económicas. Herramienta desarrollada por Fichas de Lectura Crítica, Plataforma Web 2.0 (www.lecturacritica.com)

PREGUNTA INVESTIGACIÓN
El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.
MÉTODO - VALIDEZ INTERNA
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.
RESULTADOS
Los resultados del estudio están claramente descritos.
CONCLUSIONES
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.
CONFLICTOS DE INTERÉS
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?
VALIDEZ EXTERNA
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.

Anexo 3. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales

ASPECTOS ÉTICO		
1.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones éticas?	NO
1.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser éticamente relevantes?	SÍ
ASPECTOS ORGANIZATIVOS		
2.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿requiere de cambios organizativos?	SÍ
2.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser desde el punto de vista organizativo relevantes?	SÍ
ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS PACIENTES Y ASPECTOS SOCIALES		
3.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones sociales?	SÍ
3.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser socialmente relevantes?	NO
ASPECTOS LEGALES		
4.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones legales?	NO

Anexo 4. Estudios excluidos

Referencia	Motivo
Afshari M, Larijani B, Fadayee M, Darvishzadeh F, Ghahary A, Pajouhi M, et al. Efficacy of topical epidermal growth factor in healing diabetic foot ulcers. <i>Therapy</i> . 2005;2(5):759–65.	D, P, I
Akta , Baktiro lu S, Demir L, Kılıço lu Ö, Topalan M, Güven E, et al. Intralesional application of epidermal growth factor in limb-threatening ischemic diabetic foot ulcers. <i>Acta Orthop. Traumatol. Turc</i> . 2016;50(3):277–83.	D
Baldomero JE, Silva R, Herrera L, López P, Del Río A, Saurí JE, et al. Implementación de un modelo de atención integral a pacientes con úlceras en pie diabético con el uso del Heberprot-P en la atención primaria de salud del municipio de Playa, Cuba. <i>Biotechnol. Apl</i> . 2010;27(2):151–8.	D
Belkis YAI, Alonso Carbonell, Liuba, Alvarez Crespo A, Debesa García F, Díaz Hernández A. The clinical outcome of patients treated with heberprot-P. Cuba. 2007-2009. In: <i>VacciMonitor</i> . 2010. p. PFep 043.	D
Buchberger B, Follmann M, Freyer D, Huppertz H, Ehm A, Wasem J. The Evidence for the Use of Growth Factors and Active Skin Substitutes for the Treatment of Non-Infected Diabetic Foot Ulcers (DFU): A Health Technology Assessment (HTA). <i>Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes</i> . 2011 Aug 2;119(08):472–9.	D
Chen A, Long X. Analysis on the effect of recombinant human epidermal growth factor derivate applied externally in treating diabetic foot. <i>Mod. Nurs</i> . 2004;10(3):274–5.	I
Chirinos ME, Rondón Lugo A. Efecto del factor de crecimiento epidérmico sobre las ulceras de miembros inferiores causadas por insuficiencia venosa TT - Effects of the epidermal growth factor over leg ulcers by venous insufficiency. <i>Dermatol. venez</i> . 1992;30:27–31.	P
Díaz Salina L, Iser Rondon D, Pérez Fuentes D, Díaz Salina R, Palacio Verdecia Y. Tratamiento y evolución de pacientes con úlceras del pie diabético. <i>Rev. Cuba. Angiol. y Cirugía Vasc</i> . 2015;16(1):29–36.	D, I
Doerler M, Eming S, Dissemmond J, Wolter A, Stoffels-Weindorf M, Reich-Schupke S, et al. A Novel Epidermal Growth Factor–Containing Wound Dressing for the Treatment of Hard-to-Heal Venous Leg Ulcers. <i>Adv. Skin Wound Care</i> . 2014;27(10):456–60.	I
Dumantepe M, Fazliogullari O, Seren M, Uyar I, Basar F. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in chronic diabetic foot ulcers. <i>Growth Factors</i> . 2015;33(2):128–32.	D, P, I
Ertugrul BM, Lipsky BA, Guvenc U. An Assessment of Intralesional Epidermal Growth Factor for Treating Diabetic Foot Wounds. <i>J. Am. Podiatr. Med. Assoc</i> . 2017;107(1):17–29.	D, P
Fernández-Montequín, JI. Betancourt, BY. Leyva-González, G. López-Mola, E. Galán-Naranjo, K. Ramírez-Navas, M. Bermúdez-Rojas, S. Rosales F. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in advanced diabetic foot ulcer: Treatment up to complete wound closure. <i>Int. Wound J</i> . 2009;6(1):67–72.	D, P, I

Fernández-Montequín, JI. Infante-Cristiá, E. Valenzuela-Silva, C. Franco-Pérez, N. Savigne-Gutierrez, W. Artaza-Sanz, H. Morejón-Vega L. Intralesional Injections of Citoprot P® (Recombinant Human Epidermal Growth Factor) in Advanced Diabetic Foot Ulcers with Risk of Amputation. <i>Int. Wound J.</i> 2007;4(4):333-43.	D
Fernández-Montequín JI, Mena G, Santiesteban L. Tratamiento y recuperación del pie diabético grado 5 de la clasificación de Wagner tras aplicar el Heberprot-P. <i>Biotechnol. Apl.</i> 2010;27(2):110-5.	P, D
García Herrera AL, Febles Sanabria R de J, Acosta Cabadilla L de los Á, Moliner Cartaya M. Curative Metatarsal Bone Surgery Combined with Intralesional Administration of Recombinant Human Epidermal Growth Factor in Diabetic Neuropathic Ulceration of the Forefoot: A Prospective, Open, Uncontrolled, Nonrandomized, Observational Study. <i>Curr. Ther. Res. - Clin. Exp.</i> 2017;85(34409):2-7.	P
García Herrera AL, Febles Sanabria R, Acosta Cabadilla L, Moliner Cartaya M. Tratamiento quirúrgico curativo combinado con Heberprot-P® en las úlceras neuropáticas del antepié. <i>Rev. Cuba. Angiol. y Cirugía Vasc.</i> 2015;16(2):125-38.	P
García-Herrera CMAL, Cantero Calderón S, Vazquez Díaz O, Jiménez Pérez MJ, Acosta Cabadilla L, Rodríguez Hernández L, Siscar Guedez TC, Moliner Cartaya M, Montes de Oca D, Ramos Rodríguez MV, Sauri Chávez JE TIA. Evaluación de la eficacia y seguridad del Heberprot-p con dos diluentes en el tratamiento del pie diabético. <i>Rev. española Investig. quirúrgicas</i> , ISSN 1139-8264, Vol. 15, No. 1, 2012, págs. 3-8. 2012;15(1):3-8.	D, I
Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A, Teran-Soto JM, Fabian-Victoriano MR, Kresch-Tronik NS, et al. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: A randomized double-blinded controlled trial. <i>Wound Repair Regen.</i> 2014;22(4):497-503.	P
González Acosta S, González Posada BC, Marrero Rodríguez I, López Fernández R. Evolución clínica del tratamiento en el pie diabético con Heberprot-P o con el método convencional. <i>Rev. Cuba. Angiol. Cirugía Vasc.</i> 2011;11(11).	D, P
Hong JP, Jung HD, Kim YW. Recombinant Human Epidermal Growth Factor (EGF) to Enhance Healing for Diabetic Foot Ulcers. <i>Ann. Plast. Surg.</i> 2006 Apr;56(4):394-8.	D, P
I İkgöz Ta bakan M, Yıldırım im ir I, Mermer S, Uysal S, Öztürk M, Çetinkalp . Intralesional epidermal growth factor therapy for diabetic foot ulcers: an evaluation of 15 cases. <i>Turkish J. Med. Sci.</i> 2017;47(5):1500-4.	D, P
Llanes Barrios JA, Acosta Ravelo Y, Martínez Díaz Y, Melgarejo Rivero B, Torres Zaldívar A. Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque. <i>Rev. Cuba. Angiol. y Cirugía Vasc.</i> 2015;16(2):139-53.	D, P
Mohan VK. Recombinant human epidermal growth factor (REGEN-DTM 150): Effect on healing of diabetic foot ulcers. <i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i> 2007;78(3):405-11.	P, I
Park KH, Han SH, Hong JP, Han SK, Lee DH, Kim BS, et al. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i> 2018;142:335-44.	P, I
Rivero Fernández F, Lazo Díaz I, Álvarez Varona A, Hernández Varela A, Valdez Nápoles JL. Impacto del Heberprot-P en la reducción de la frecuencia de amputaciones por pie diabético en Camagüey, año 2007. <i>Rev. Cuba. Angiol. y Cirugía Vasc.</i> 2009;10(1):42650.	D

Rodríguez Gurri D. Caracterización de los pacientes con pie diabético tratados con Heberprot-P® en el Hospital Militar de Holguín. Rev. Cuba. Med. Mil. 2014;15(1):39–46.	P, I
Singla S, Garg R, Kumar A, Gill C. Efficacy of topical application of beta urogastrone (recombinant human epidermal growth factor) in Wagner s Grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: Comparative analysis of 50 patients. J. Nat. Sci. Biol. Med. 2014 Jul;5(2):273–7.	P, I
Song Z-Q. Prosthetic effect of recombinant human epidermal growth factor combined with basic fibroblast growth factor on diabetic wound healing. Chinese J. Clin. Rehabil. 2006;10(5):53–5.	I
Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials. Br. J. Clin. Pharmacol. 2018;84(3):434–44.	D
Tsang MW, Wong WKR, Hung CS, Lai K-M, Tang W, Cheung EYN, et al. Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Care. 2003 Jun;26(6):1856–61.	P, I
Tuyet H Le, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H, Thi Bich DN, Do Dinh T, Le Tan D, et al. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. Int. Wound J. 2009 Apr;6(2):159–66.	P, I
Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, Garcia-Iglesias E, Gonzalez-Diaz O, Del Rio-Martin A, Alos IBY, 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.	D
Viswanathan V, Pendsey S, Sekar N, Murthy GS. A Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (REGEN-DTM 150) in Healing Dia Wounds Research. Wounds. 2006;18(7):186–96.	P, I
Xu J, Min D, Guo G, Liao X, Fu Z. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds. Exp. Ther. Med. 2018;15(6):5365–70.	P, I
NCT01629199- Efficacy and Safety of rhEGF in Diabetic Foot Ulcer Patients With Uncontrolled Diabetic Mellitus (registro de ensayo)	D
NCT02554851- Efficacy and Safety Evaluation of the Intralesional Recombinant Human Epidermal Growth Factor (rhEGF) in Subjects With Diabetic Foot Ulcer (registro de ensayo)	D
Afshari M, Larijani B, Fadayee M, Darvishzadeh F, Ghahary A, Pajouhi M, et al. Efficacy of topical epidermal growth factor in healing diabetic foot ulcers. Therapy. 2005;2(5):759–65.	D, P, I
Akta , Baktiro lu S, Demir L, Kılıço lu Ö, Topalan M, Güven E, et al. Intralesional application of epidermal growth factor in limb-threatening ischemic diabetic foot ulcers. Acta Orthop. Traumatol. Turc. 2016;50(3):277–83.	D
Baldomero JE, Silva R, Herrera L, López P, Del Río A, Saurí JE, et al. Implementación de un modelo de atención integral a pacientes con úlceras en pie diabético con el uso del Heberprot-P en la atención primaria de salud del municipio de Playa, Cuba. Biotecnol. Apl. 2010;27(2):151–8.	D
D: diseño; I: intervención; P: pacientes;	

Anexo 5. Principales características de los estudios incluidos no considerados en el análisis.

Estudio	País	Diseño	N	Producto	Aplicación
Calvagno 2012	Argentina	Cohorte retrospectiva	124	HEBERPROT-P®	intralesional y perilesional
Nguyen Van Tien 2012	Vietnam	Estudio antes-después prospectivo	33	HEBERPROT-P®	intralesional y perilesional
Martínez 2010	Cuba	Cohorte prospectiva y descripción de un caso	45	HEBERPROT-P®	intralesional y perilesional
Velázquez 2010	Cuba	Estudio antes-después prospectivo	32	HEBERPROT-P®	intralesional
Fernández-Montequín 2009	Cuba	Cohorte retrospectiva	20	HEBERPROT-P®	intralesional
Hernández Cañete 2009	Cuba	Cohorte retrospectiva	52	HEBERPROT-P®	intralesional
Hernández Rivero 2009	Cuba	Estudio antes-después prospectivo	13	HEBERPROT-P®	intralesional y perilesional
Berlanga-Acosta 2006	Cuba	Estudio antes-después prospectivo	29	HEBERPROT-P®	intralesional

Anexo 6. Tablas de evidencia de los estudios incluidos y considerados en el análisis.

Estudio 1	Fernández Montequín 2009 [19]	
	País: Cuba	
	Financiación: Ministerio de Salud Pública de Cuba. <i>Heber Biotec S.A</i> , La Habana, Cuba (suministró el producto de investigación).	
Objetivo	Determinar la seguridad y la eficacia del tratamiento de inyecciones intra- y perilesionales de hEGF para úlceras de pie diabético con clasificación de Wagner 3 y 4.	
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego (3 brazos)	
	Contexto: Departamentos de Angiología.	
	Nº centros participantes: 20 distribuidos por todas las provincias de Cuba.	
	Unidad de aleatorización: Paciente	
	Unidad de análisis: Paciente	
Seguimiento (meses): a los 3, a los 6 y a los 12 meses.		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: 1) Personas ambos sexos con diabetes tipo 1 o tipo 2. 2) Mayores de 18 años, que firmen el consentimiento informado. 3) Úlceras del pie con clasificación de Wagner 3 o 4 4) Área de la herida (longitud x ancho) mayor de 1 cm ² .
		Exclusión: 1) Pacientes con úlceras isquémicas que tengan posibilidad de realizarse una cirugía de revascularización. 2) Pacientes con Hemoglobina < 100 g/l 3) Pacientes con enfermedades crónicas descompensadas: señales de fracaso cardiaco, coma diabético, cetoacidosis, fracaso renal (creatinina > 200mg/dl), neoplasias. 4) Pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas que le impidan un razonamiento para firmar el consentimiento. 5) Uso de inmunosupresores o corticoesteroides. 6) Embarazadas y madres lactantes.
	Nº de pacientes reclutados: 324	

	N° de pacientes aleatorizados: 149		
		Grupo experimental	Grupo control
	N° pacientes intervenidos:	53 (75 µg) 48 (25 µg)	48 (placebo)
	N° pacientes perdidos:	11 (75 µg) 20 (25 µg)	18 (placebo)
	N° pacientes evaluados:	42 (75 µg) 28 (25 µg)	30 (placebo)
	Características basales:		
	N° hombres (%)	28 (52,8%) (75 µg) 21 (43,8%) (25 µg)	27 (56,3%) (placebo)
	Edad*	63 (55-69) (75 µg) 65,5 (56-72) (25 µg)	64 (51-70) (placebo)
	Etiología de la herida: neuropática + isquémica	24 + 29 (75 µg) 17 + 31 (25 µg)	26 +22 (placebo)
	Gravedad de la herida: Wagner 3 + Wagner 4	38 + 15 (75 µg) 29 + 19 (25 µg)	37 + 11 (placebo)
	Tamaño úlceras (cm²):	28,5 (10,4 - 42,8) (75 µg) 20,1 (11,0 - 34,0) (25 µg)	21,8 (8,8 - 34,6) (placebo)
	Intervención	Tipo de EGF: HEBERPROT-P® (rhEGF) <i>Heber Biotec S.A.</i> , La Habana, Cuba.	
		Protocolo de aplicación:	
		Grupo I de Intervención (en cada sesión de aplicación del tratamiento):	
1) Diluyen en 5 ml de agua para inyección el rhEGF liofilizado (75 µg).			
2) Distribuyen dichos 5 ml reconstituidos desde las zonas más profundas a las menos profundas de la úlcera. (Empleando inyecciones de 0,5-1 ml).			
3) Si en dos semanas no había habido ninguna respuesta se abría el ciego: si eran pacientes que estaban el grupo de intervención II (25 µg) o en el grupo control (placebo) se les ofrecía continuar con el tratamiento sin ser cegados con 75 o 25 µg respectivamente.			
Grupo II de Intervención (en cada sesión de aplicación del tratamiento):			
1) Diluyen en 5 ml de agua para inyección el rhEGF liofilizado (25 µg).			
2) Distribuyen dichos 5ml reconstituidos desde las zonas más profundas a las menos profundas de la úlcera (empleando inyecciones de 0,5-1 ml).			
3) Si en dos semanas no había habido ninguna respuesta se abría el ciego: si eran pacientes que estaban en grupo de intervención II (25 µg) se les ofrecía continuar con el tratamiento sin ser cegados con 75 µg.			
Frecuencia del tratamiento: 3 veces/semana.			
Duración del tratamiento: 8 semanas.			
Duración seguimiento post-intervención: 3, 6 y 12 meses.			

	Técnicas concomitantes: las úlceras se desbridaron en profundidad, se extirpó tejido gangrenoso y necrótico cuando fue necesario, se utilizó apósito de gasa humedecido con solución salina y se descargó de presión la zona afectada. Se emplearon antibióticos de amplio espectro para el control de infecciones y también se siguió estrictamente el control metabólico de los pacientes.			
Comparador	Grupo III o grupo Control (en cada sesión de aplicación del placebo): 1) Diluyen en 5 ml de agua para inyección (como <i>placebo</i>) 2) Distribuyen dichos 5 ml reconstituídos desde las zonas más profundas a las menos profundas de la úlcera. (Empleando inyecciones de 0,5-1 ml). 3) Si en dos semanas no había habido ninguna respuesta se abría el ciego: si eran pacientes del grupo control (<i>placebo</i>) se les ofrecía continuar, sin ser cegados, con 75 µg de tratamiento.			
Resultados		G. Experimental	G. Control	OR (IC 95%)
	Granulación completa (>75%)** (durante la intervención)	46/53 86,8% (75 µg)	28/48 58,3% (placebo)	4,7 (1,8-12,5) (75 µg)
		34/48 70,8% (25 µg)		1,7 (0,7-4,0) (25 µg)
	Curación completa, sin recurrencias** (al final del seguimiento)	40/53 75,5% (75 µg)	25/48 52,1% (placebo)	2,8 (1,2-6,6)° (75 µg)
		25/48 52,1% (25 µg)		1,0 (0,5-2,2)° (25 µg)
	Amputaciones**	7/53 13,2% (75 µg)	12/48 25,0% placebo	0,5 (0,2-1,3)° (75 µg)
		10/48 20,8% (25 µg) °		0,8 (0,3-2,0)° (25 µg)
	No amputaciones**	46/53 86,8% (75 µg) °	36/48 75,0% placebo °	1,7 (0,6-5,0)° (75 µg)
		38/48 79,2% (25 µg)		1,3 (0,5-3,3)° (25 µg)
		G. Experimental	G. Control	P-valor (vs. Placebo)
Tiempo para completar la curación de las úlceras† (durante la intervención)	3 (2,6-3,4) (75 µg)	5 (3,2-6,8) placebo	0,006 (75 µg)	
	3 (2,3-3,7) (25 µg)		0,031 (25 µg)	
Tiempo para completar la curación de las úlceras† (al final del seguimiento)	14 (11-17) (75 µg)	20 (14-25) placebo	0,040 (75 µg)	
	12 (9-14) (25 µg)		0,200 (25 µg)	
Eventos adversos**	37/53 69,8% (75 µg)	31/48 64,5% placebo	-	
	28/48 58,3% (25 µg)			

NI: No se informa; *mediana (P25-P75); ** eventos/total; † Mediana (IC 95%); °calculado; UPD: úlcera de pie diabético

Estudio 2	García Herrera 2011 [20]			
	País: Cuba			
	Financiación: Ministerio de Salud Pública de Cuba. <i>Heber Biotec S.A.</i> , La Habana, Cuba (suministró el producto de investigación).			
Objetivo	Determinar impacto en la reducción de las tasas de amputaciones por pie diabético asociado al uso de HEBERPROT-P®.			
Diseño	Estudio observacional controlado retrospectivo.			
	Contexto: Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar de un único hospital.			
	Nº centros participantes: uno, Hospital Clínico Quirúrgico Docente de Matanzas José R. López Trabane.			
	Unidad de aleatorización: No hay aleatorización.			
	Unidad de análisis: Paciente			
	Seguimiento (meses): a los 3, a los 6 y a los 12 meses.			
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: Personas de ambos sexos ingresados entre 01/2007 y 09/2010 con diagnóstico de pie diabético.		
	Nº de pacientes reclutados: 501			
	Nº de pacientes aleatorizados: 0			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	234 (75 µg)	267 (tratamiento usual)	
	Nº pacientes perdidos:	0 (75 µg)	0 (tratamiento usual)	
	Nº pacientes evaluados:	234 (75 µg)	267 (tratamiento usual)	
	Características basales			
	Nº hombres (%)	NI	NI	
	Edad*	NI	NI	
	Etiología de la herida: neuropática + isquémica	141 + 91 (75 µg)	150 + 117 (tratamiento usual)	
	Gravedad de la herida: Wagner (3 + 4 + 5)	116 + 99 + 19 (75 µg)	148 + 96 + 23 (tratamiento usual)	

	Tamaño úlcera (cm²):	NI	NI	
Intervención	Tipo de EGF: HEBERPROT-P® (rhEGF) <i>Heber Biotec S.A., La Habana, Cuba.</i>			
	Protocolo de aplicación: NI			
	Frecuencia del tratamiento: NI			
	Duración del tratamiento: NI			
	Duración seguimiento post-intervención: 7 meses.			
	Técnicas concomitantes: NI			
Comparador	Grupo control: sin empleo de HEBERPROT-P®			
Resultados		G. Experimental	G. Control	OR (IC 95%)
	Granulación completa**	185/234 79%	114/267 43%	5,1 (3,4-7,5) ^o P < 0,05
	Amputaciones: **	110/234 47,0%	245/267 91,8%	12,6 (7,6-20,8) ^o P < 0,05
	No amputaciones:**	124/234 53,0%	22/267 8,2%	
	Amputación menor**	91/234 38,9%	130/267 48,7%	0,7 (0,5-0,96) ^o p>0,05
	Amputación mayor**	19/234 8,1%	115/267 43,1%	8,6 (5,1-14,5) ^o p>0,05
		G. Experimental	G. Control	P-valor
	Tiempo para completar la granulación de las úlceras[‡]	3,1 semanas	12,4 semanas	P < 0,05
Tiempo para completar la curación de las úlceras[‡]	12,6 semanas 3,8 meses	23,2 semanas 5,7 meses	NI	
NI: No se informa; [†] Mediana (IC 95%); ** eventos/total; ^o dato calculado				

Estudio 3	Yera-Alos 2013 [4,5]
	País: Cuba.
	Financiación: Ministerio de Salud Pública de Cuba.
Objetivo	Evaluación de la efectividad y seguridad del uso de HEBERPROT-P® en la práctica clínica.
Diseño	Estudio observacional no controlado prospectivo. La prescripción del tratamiento no está inducido por el estudio sino es parte de la práctica clínica.
	Contexto: estudio multicéntrico de vigilancia post-autorización coordinado por el centro de desarrollo de fármaco-epidemiología del Ministerio de Salud de Cuba
	N° centros participantes: 60 centros (41 hospitales y 19 policlínicas) distribuidos por las 15 provincias de Cuba.

	Unidad de aleatorización: No hay aleatorización.		
	Unidad de análisis: UPD		
	Seguimiento: dentro de los 4 años tras finalizar el tratamiento, al menos una vez. Mediana 1,2 años (máximo 4,2 años)		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: 1) Personas ambos sexos con diabetes tipo 1 o tipo 2. 2) Mayores de 18 años, que firmen el consentimiento informado. 3) Úlceras del pie diabético. 4) Área de la herida (longitud x ancho) mayor de 1 cm ² .	
		Exclusión: 1) Pacientes con enfermedades crónicas descompensadas: señales de fracaso cardiaco, hepático o renal, coma diabético. 2) Historia o sospecha de neoplasia. 3) Embarazadas y madres lactantes.	
	Nº de pacientes incluidos: 1788 (93,7% hospitalares, 6,3% policínicas)		
	Nº de úlceras incluidas: 1835		
	Nº de ciclos realizados: 1851		
	Nº úlceras tratadas	281 (15,3%) [25 µg]	1554 (84,7%) [75 µg]
	Nº ciclos perdidos:	462 (25%)	
	Nº pacientes seguimiento:	1629	
	Características basales		
	Nº hombres (%)	825 (46,1%)	
	Edad^f	65,0±14,0 (19-98)	
	Etiología de la úlcera: no isquémica + isquémica	1044 (56,9%) + 790 (43,1%)	
	Gravedad de la úlcera: Wagner 3 + Wagner 4	981 (53,5%) + 504 (27,5%)	
	Intervención	Tipo de EGF: HEBERPROT-P® (rhEGF) <i>Heber Biotec S.A.</i> , La Habana, Cuba.	
Protocolo en cada sesión de aplicación del tratamiento: 1) Elección de la dosis del tratamiento (25 o 75 µg): en úlceras menores de 20 cm ² y no isquémicas se aplican 25 µg y en el resto 75 µg. La elección del tratamiento fue determinada por el criterio de cada médico, su experiencia con el producto y la disponibilidad de cualquiera de las dos presentaciones del medicamento en la unidad de salud en un momento dado. 2) Se diluye en 5 ml de agua para inyección el rhEGF liofilizado y se distribuye empleando inyecciones de 0,5-1 ml.			

	<p>2) La solución se inyecta primero en la zona de unión dermo-epidérmica en puntos equidistantes, por el contorno de la lesión y luego hacia las zonas profundas de la herida para asegurar una distribución uniforme. La aguja se cambia para cada punción. La etiqueta del producto indica inyecciones 3 veces por semana (tpw) en días alternos. Sin embargo, en algunos casos, los médicos decidieron modificar la pauta de aplicación (a diario, dos veces o una vez por semana) hasta que se logró la granulación completa, la lesión cerrada por autoinjerto o se llegó al máximo de 8 semanas de tratamiento.</p> <p>Frecuencia del tratamiento: 3 veces/semana (14% < 3 veces/semana)</p> <p>Infiltraciones de rhEGF[†]: 10 inyecciones (1-49) 500 µg (25-3825)</p> <p>Duración del tratamiento: máximo 8 semanas (</p> <p>Duración seguimiento post-intervención: máximo 4.2 años.</p> <p>Técnicas concomitantes: El tratamiento se realizó al paciente hospitalizado, aunque se permitió la atención ambulatoria si el sujeto podía asistir a las visitas de tratamiento. La atención estándar incluyó el control metabólico del paciente, el saneamiento del área de la lesión y las curas sistemáticas, el desbridamiento agudo del tejido necrótico o infectado con amputación menor de las zonas afectadas si fuera necesario, y el vendaje de gasa húmeda. Se prescribieron fármacos antimicrobianos de amplio espectro en pacientes que presentaban signos clínicos locales de infección. También se recomendó la descarga de presión de las zonas afectadas.</p>		
Comparador	Sin comparador		
Resultados		G. Experimental	Unidad de medida
	Granulación completa % (IC 95%)	1392/1835 75,9% (73,9-77,8)	úlceras incluidas
	Tiempo para completar la granulación de las úlceras[†]	5 (4,8-5,2)	semanas
	Curación completa % (IC 95%) (análisis por protocolo)	1012/1659 61,0% (58,2-62,9)	úlceras en seguimiento
	Curación completa % (IC 95%) (análisis por intención a tratar)	1012/1835 55,1% (52,9-57,4)	úlceras incluidas
	Amputaciones** % (IC 95%)	220/1835 12,0 % (10,5-13,5)	úlceras incluidas
	Eventos adversos**	856/1851 (46,2%) 838/1788 (46,8%)	ciclos de tratamiento pacientes incluidos
	Eventos adversos frecuentes (>1%)**	15/1851 (0,8%)	ciclos de tratamiento
	Eventos adversos graves**	31/1851 (1,7%)	ciclos de tratamiento
<p>NI: No se informa; ** eventos/total; [†] Mediana (IC 95%); UPD: úlcera de pie diabético.</p>			

Anexo 7. Resultado de la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos y considerados en el análisis.

Fernández Montequín *et al.* 2009 [19]. Criterios Cochrane

Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados notificados por el paciente)	Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados objetivos)	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo) [\leq 3 meses]	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a largo plazo) [$>$ 3 meses]	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos
- Declara aleatorización pero no el modo en que se llevó a cabo	?	+ Declara, pero no especifica el modo	?	-	-	-	?

+: bajo riesgo de sesgo; ?: riesgo incierto de sesgo; -: alto riesgo de sesgo.

García-Herrera *et al.* 2011 [20]. Robins-I

MEDIDA DE RESULTADO	DOMINIO DE RIESGO DE SESGOS						
	Sesgo debido a confusores	Sesgo en la selección de los participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos	Sesgo en la medición de los resultados	Sesgo en la selección del resultado informado
VARIABLES INDEPENDIENTES EXPLICATIVAS							

Tratamiento con HEBERPROT-P	+	?	?	+	+	+	?
Variables dependientes o de respuesta							
Tasa de amputaciones	+	?	+	+	+	+	+
Tiempo hasta granulación completa	+	?	+	+	+	+	+
Tiempo hasta epitelización total	+	?	+	+	+	+	+
Variables de control							
Tipo de lesión según etiopatogenia de la úlcera (Maccook)	+	-	+	+	+	-	+
Tipo de lesión según gravedad de la úlcera (Wagner)	+	?	+	+	+	-	+
+: bajo riesgo de sesgo; ?: riesgo incierto de sesgo; -: alto riesgo de sesgo							

Yera-Alos et al. 2013 [4,5]. Criterios CaspE

Pregunta de investigación	Selección	Medida de resultado	Factores de confusión	Seguimiento	Resultados creíbles	Concordancia con otras evidencias	Aplicación local
Sí	Sí	No sé	No	Sí	Sí	Sí	Sí

