

## De la ciencia a la esperanza: los intercambios Cuba-Estados Unidos y el Heberprot-P

### *From science to hope: U. S.-Cuba exchanges and Heberprot-P*

M. Sc. Denysse F. Fundora Agrelo<sup>1</sup>

Investigadora del Centro de Investigaciones de Política Internacional. Máster en Estudios sobre los Estados Unidos y Geopolítica Hemisférica. Licenciada en Relaciones Internacionales

ORCID: 0000-0002-0976-3368

e-mail: denyssefundora@gmail.com

Fecha de recepción: noviembre 2024

Fecha de aceptación: noviembre 2024

#### Resumen

La evolución del conocimiento científico en los Estados Unidos permitió que los investigadores cubanos contaran con un cúmulo importante de información al momento de la creación de instituciones como el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Los posteriores intercambios entre científicos de ambos países fueron indispensables para la creación del único tratamiento farmacológico efectivo hasta la fecha para el tratamiento de úlceras graves de pie diabético. Las revisiones de política ocurridas durante el gobierno de Barack Obama abrieron espacios para intentar introducir el Heberprot-P en el mercado estadounidense, lo cual está más cerca de concretarse con la aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de un ensayo clínico de fase 3 para este producto.

**Palabras claves:** intercambio científico, Heberprot-P, biotecnología, diabetes.

#### Abstract

The evolution of scientific knowledge in the United States allowed Cuban researchers to have a significant amount of information at the time of the creation of institutions such as the Center for Genetic Engineering and Biotechnology. Subsequent exchanges between scientists from both countries were essential in the development of the only effective pharmacological treatment to date for severe diabetic foot ulcers. Policy revisions during the Barack Obama administration opened up opportunities to try to bring Heberprot-P to the U.S. market, which is closer to fruition with the Food and Drug Administration's approval of a Phase 3 clinical trial for this product.

**Keywords:** scientific exchange, Heberprot-P, biotechnology, diabetes.

#### Introducción

El 30 de abril de 2024 se autorizó en los Estados Unidos el inicio de la investigación clínica de fase 3 para el Heberprot-P. Este hecho es relevante ya que, en más de 25 años, ningún tratamiento farmacológico para la cicatrización de úlceras complejas ha logrado ser aprobado por la agencia reguladora de ese país, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés)<sup>2</sup> (Chen *et al.*, 2023). Sin embargo, por encima de detalles técnicos, el anuncio de ese día destaca por ser la más reciente manifestación de cómo la evolución del

1 Colaboradores: Dr. C. Jorge Berlanga (CIGB), Dr. C. José R. Cabañas (CIPI), Dra. C. Marta Ayala (CIGB), Dra. C. Miladys Limonta (CIGB), Dra. C. Liz Alvarez Lajonchere (CIGB), M. Sc. Merardo Pujol (CIGB) y Lic. Raimundo Ubieta (CIGB).

2 Agencia federal del Gobierno estadounidense, subordinada al Departamento de Salud.

conocimiento científico generado desde Cuba y los Estados Unidos se ha podido traducir en la esperanza para cientos de miles de pacientes.

El presente artículo tiene como propósito el desarrollo de esta última afirmación. Se trata del primer esfuerzo por registrar los principales eventos e intercambios que condujeron a la creación de la única alternativa disponible en el mundo hasta la fecha para tratar los estadios más severos de úlcera de pie diabético.<sup>3</sup>

En este esfuerzo se han conjugado tanto la habilidad y el interés de investigadores en ambos países, como la acción de diversas entidades no oficiales —algunas creadas con el objetivo de registrar el producto— que encontraron un espacio para su acción de cooperación en el contexto del intercambio oficial que se produjo entre las autoridades sanitarias cubanas y estadounidenses en el período transcurrido entre 2015 y 2017.

Estas acciones también tienen como antecedente los más de 150 años de comunicaciones permanentes que han tenido lugar entre las respectivas academias de ciencias y otras entidades de investigación, que han constituido un nexo singular en el tipo de relación se ha construido entre ambas naciones, incluso en aquellos momentos de mayor tensión política.

## Desarrollo

### Diabetes, lesiones y costo

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la diabetes es una enfermedad crónica en la que resultan insuficientes la producción de insulina o la respuesta a la insulina, lo que genera una concentración de glucosa en el flujo sanguíneo (Organización Mundial de la Salud, 2023). Esta condición puede provocar graves problemas de salud, incluidas cardiopatías, pérdida de visión, enfermedades renales y úlceras de pie diabético.

Durante décadas, el tratamiento efectivo para las úlceras graves de pie diabético constituyó una importante deuda en el mundo de la medicina. En la gran mayoría de los casos, la solución a esta dolencia implica la amputación del miembro afectado, la que inicia una cuenta regresiva que fija la sobrevivencia de cerca del 50 % de los pacientes para un plazo no mayor de cinco años. Por tanto, en la búsqueda de una solución a las úlceras de pie de diabético se encierra un debate más profundo que la posibilidad del paciente de conservar o no una extremidad, o de que sufra discriminación o daño psicológico asociado a su nueva condición. Estas son realidades que no dejan de ser ciertas, pero que omiten una repercusión mayor: la acción de amputar no solo tiene el potencial de minimizar la calidad de vida del paciente, sino que puede disminuir de forma ostensible su esperanza de vida.

Resulta alarmante que casi la mitad de los pacientes que sufren una amputación de extremidades inferiores relacionada con una úlcera de pie diabético no sobrevivan más de cinco años. Entre los veteranos estadounidenses, el pronóstico es aún más sombrío, ya que la supervivencia más allá de los dos años es poco común en los pacientes que presentan gangrena. Especialmente preocupante es el impacto desproporcionado en nuestras comunidades afroamericanas, donde los beneficiarios de Medicare tienen casi el doble de probabilidades de sufrir una amputación de miembro inferior en el plazo de un año tras el diagnóstico de DFU en comparación con sus homólogos blancos no hispanos. Las opciones terapéuticas innovadoras para las úlceras graves del pie diabético no solo son necesarias, sino que los pacientes las necesitan desde hace mucho tiempo (Zelen, 2024).

En la actualidad, dicha deuda ha sido saldada con la aparición del Heberprot-P, un producto que permite la cicatrización de lesiones severas provocadas por la diabetes. Sin embargo, ello no ha suprimido la amputación como respuesta recurrente a nivel global. Una de las causas radica en las dificultades asociadas a las regulaciones que dificultan la entrada a mercados nacionales de un producto promisorio, pero generado desde un país sometido a sanciones por los Estados Unidos y al margen de las dinámicas de las grandes corporaciones farmacéuticas del primer mundo.

---

<sup>3</sup> El pie diabético es un síndrome manifestado en la piel, el nervio, la circulación y a nivel osteopático. La úlcera es el estadio preterminal, anterior a la amputación.

En los Estados Unidos la diabetes constituye la octava causa de muerte y, en la actualidad, el número de adultos diagnosticados es más de dos veces superior a los registros de hace dos décadas. Es, además, la principal causa de amputación de las extremidades inferiores, insuficiencia renal, y ceguera en adultos (Centers for Disease Control and Prevention, 2024).

De acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, más de 38 millones de estadounidenses de todas las edades tienen diabetes, 97 millones de adultos tienen prediabetes —uno de cada tres adultos— y se ha manifestado un incremento de su presencia en niños, tanto de tipo 1 como de tipo 2. Según las estadísticas de la institución, en 2020 se registraron cerca de 8 millones de altas hospitalarias asociadas a la diabetes, de las cuales 160 000 resultaron en amputación de una extremidad inferior, cifra similar a la del año precedente (Centers for Disease Control and Prevention, 2024).

El gasto promedio anual para el tratamiento de la diabetes es de 12 022 dólares por paciente, por lo que los costos médicos para las personas con diabetes son, aproximadamente, 2,6 veces más altos que para las personas sin este padecimiento (Parker *et al.*, 2024). Las opciones disponibles en los Estados Unidos para los pacientes con úlceras de pie diabético abarcan el uso de apósitos y medicamentos de aplicación tópica, desde soluciones salinas hasta factores de crecimiento. Sin embargo, la capacidad de acción de estos recursos suele circunscribirse a las úlceras menos graves, o sea, aquellas que se corresponden con los grados 1 y 2 de la escala Wagner.<sup>4</sup> Por tanto, los pacientes con lesiones correspondientes a los grados 3 y 4 ven sus opciones limitadas, en gran medida, a la amputación de la extremidad donde se presenta la úlcera.

La aparición del artículo “Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds” (Berlanga *et al.*, 2006) abrió una nueva ventana dentro de la ciencia global para el tratamiento de úlceras graves de pie diabético. El texto documenta los resultados de un estudio piloto realizado a un grupo heterogéneo de 29 pacientes con úlceras de grados 3 y 4 —severas y con alto riesgo de amputación—, sin opciones terapéuticas adicionales. El tratamiento fue aplicado entre abril de 2001 y septiembre de 2002, con el objetivo de comprobar la efectividad de ese proceder novedoso para prevenir la amputación. En los 17 casos que concluyeron las 24 sesiones programadas se pudo prevenir la amputación. Se trató de la primera evaluación clínica de infiltración de factor de crecimiento en lesiones críticas y extensas a causa de diabetes, presentes en extremidades inferiores.

El gran aporte de la ciencia cubana, como se fundamentará más adelante, fue observar el efecto favorable del uso tópico del Factor de Crecimiento Epidérmico en el proceso de sanación y lograr una mayor efectividad al suministrarlo en estratos más profundos de las heridas. Por tanto, al inyectar el Factor de Crecimiento Epidérmico directamente en la lesión, el agente activo puede penetrar en las zonas deseadas, sin que capas superiores de la herida impidan su acción (Berlanga *et al.*, 2006).

### **Del EGF al Heberprot-P**

Una de las líneas de investigación más fuertes en los Estados Unidos, fundamentalmente en ciencia básica, es la relacionada con la cicatrización, la reparación de tejidos y la regeneración de tejidos y órganos. Por citar un ejemplo destacado, el descubrimiento y desarrollo de la mayoría de los factores de crecimiento<sup>5</sup> ha ocurrido en ese país, lo que condujo, entre otros hitos, al Premio Nobel de Medicina o Fisiología en el año 1986, compartido entre Stanley Cohen y Rita Levi-Montalcini por el hallazgo del Factor de Crecimiento Epidérmico y el Factor de Crecimiento Nervioso, respectivamente.

Cohen y Levi-Montalcini habían trabajado de conjunto bajo la tutela del profesor Viktor Hamburger en la Universidad de Washington. Hamburger fue el primero que, de alguna manera, predijo la existencia de proteínas que

---

4 Sistema de clasificación ampliamente aceptado por la comunidad científica para evaluar las úlceras de pie diabético. Abarca seis estadios que cubren desde el grado 0 —sin daños en la piel— hasta el grado 5 —gangrena extensiva—.

5 Los factores de crecimiento establecen las directrices para la reparación a nivel celular y espacial de tejidos periféricos o internos dañados, en un espacio y tiempo dados.

le dictaban a las células cuál sería su distribución espacial y en qué deberían especializarse. De conjunto, estos científicos descubrieron un factor que hacía crecer neuronas en cultivo, y que estaba asociado a un ingrediente presente en la saliva.

En la investigación sobre este ingrediente, Cohen tuvo la idea de inyectar un extracto crudo de glándulas salivales de ratones adultos a ratones recién nacidos, buscando desarrollo del sistema nervioso.<sup>6</sup> Los ratones inyectados tuvieron una apertura de los párpados y un brote de la dentadura entre 5 y 7 días antes de lo que ocurre naturalmente, por lo que el mencionado crudo había provocado una maduración acelerada de estructuras epiteliales. En consecuencia, el primer nombre que recibió el Factor de Crecimiento Epidérmico fue Factor Párpado-Diente.

A partir de estudios subsecuentes se notó un aumento en la producción de células y un engrosamiento de estas, de donde se derivó la denominación que se conoce en la actualidad con las siglas en inglés EGF. En este punto es importante señalar que los mecanismos que utiliza el organismo de un mamífero son prácticamente los mismos para enfrentar desde una fractura ósea, a un infarto del miocardio o una quemadura a una herida en la piel, o sea, las células involucradas en la reparación del daño son las mismas.

Esta secuencia de estudios condujo al descubrimiento de una familia amplia de factores de crecimiento que son los Derivados de Plaquetas (PDGF o Platelet-derived growth factor), descubiertos por un patólogo llamado Russell Ross. Estos PDGF se hallaron en medios condicionados de células transformadas, o sea, de células malignas, porque constituyen mecanismos endocrinos de defensa y, la vez, de proliferación de las células malignas. Dicho de otra manera, estos PDGF, si bien contribuyen a la reparación de los tejidos, desafortunadamente también permiten la resistencia contra la quimioterapia o la radioterapia.

Cuando en los años 1960 Cohen percibe por primera vez este efecto sobre la piel, prepara un colirio con un macerado de glándulas salivales de ratones, al cual agregó el mencionado extracto crudo, para tratar quemaduras presentes en la córnea de conejos. Como resultado, demostró que dichas úlceras cicatrizaban mucho más rápido, conclusión que se erigió en piedra angular de investigaciones futuras. El primer ensayo clínico a partir de este descubrimiento ocurrió en 1989, en pacientes quemados, para el cual se preparó una crema semisólida con el objetivo de acelerar la reparación de la piel de las zonas afectadas.

En la década de 1970 se comenzó a trabajar con intensidad en los apósitos biológicos (*smart dressings*), desarrollados por primera vez por el jefe de la sala de quemados del Massachusetts General Hospital, John Burke, a partir de colágeno bovino. Probablemente se trató del primer apósito de origen biológico que se utilizó en pacientes quemados. A ello debe sumarse que, cuando se descubrió el fenómeno de células madres, en los Estados Unidos se crearon varios institutos dedicados a la medicina regenerativa, desde donde se ha trabajado intensamente en la reprogramación de estas células para lograr un fenotipo prospectivo deseado por el investigador pensado para diferentes estructuras del organismo, sean huesos, tejido adiposo, cartílagos u otro.

Este resumen permite afirmar que, cuando se creó en Cuba el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), en 1986, para la investigación, desarrollo, producción y comercialización de productos innovadores, se contaba con un cúmulo extraordinario de información desde los Estados Unidos en materia de factores de crecimiento y cicatrización. Dicha institución permitió que Cuba fuera el segundo país del mundo en obtener un Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (rhEGF)<sup>7</sup> en 1989.

Tras su ingreso al CIGB, en 1991, se le encomendó al profesor Jorge Berlanga el estudio del Factor de Crecimiento Epidérmico y la cicatrización, a instancias del Dr. Pedro López-Saura. A las referencias pasadas, se sumaban las influencias de Irwin Kelman Cohen y Gregory "Greg" Schultz. Kelman Cohen fue un cirujano reconstructivo,

---

6 Los detalles sobre las investigaciones de Stanley Cohen fueron referidos por él mismo al científico cubano Jorge Berlanga en conversaciones personales.

7 El término recombinante hace alusión a su obtención en un laboratorio por métodos de ingeniería genética, y no por vía natural, lo que permite desarrollar el producto a escala industrial.

fundador de la Sociedad Americana de Cicatrización (Wound Healing Society). Por su parte, Schultz fue un bioquímico, presidente de dicha institución y quien anticipó que las heridas crónicas segregan sustancias químicas —proteasas— que degradan los factores de crecimiento tanto aquellos producidos por el organismo como los que se aplican de forma exógena. Fue la persona que habló por primera vez del biofilm, una capa de bacterias y patógenos que crean una comunidad simbiótica entre sí y conduce a que la herida se vuelva crónica, lo que puede conducir al estancamiento de la cicatrización.

Una reacción afortunada a todo este cúmulo de conocimiento que se había generado en las últimas décadas fue la decisión del doctor Berlanga de establecer contacto, vía mensajes manuscritos, con varios investigadores radicados en los Estados Unidos. Un impulso importante a este esfuerzo que engrana, sin desconocer, lo institucional y lo individual, fue la beca conferida al investigador cubano en el laboratorio de cicatrización adjunto a la Unidad de Quemados del Hospital Universitario de Alberta, Canadá, entre los años 1994 y 1995. Esta experiencia lo puso en contacto con investigaciones avanzadas sobre la bioquímica de la piel y de la cicatriz de una manera profunda. Además, sirvió de marco para su participación en la 57va Reunión de Cirujanos Plásticos de Norteamérica y el incremento de sus conexiones, con el valioso apoyo de su tutor, Edward Tredget.

Tredget, a su vez, era allegado de Anita Roberts, una de las descubridoras del Factor de Crecimiento Transformante-Beta (Transforming Growth Factor- $\beta$  o TGF- $\beta$ ), en la década de los 80 y quien, además, apadrinaba activamente el laboratorio donde desarrolló su beca el científico cubano.

Posteriormente, con nuevos conocimientos e insumos, los científicos cubanos iniciaron una serie de experimentos que condujeron a la demostración de que el fluido de heridas agudas, controladas y estériles, era capaz de degradar una secuencia química análoga al Factor de Crecimiento Epidérmico. En sucesivos estudios, una conclusión reiterada se asociaba a la aparición de adversidades tóxicas. A ello se sumó un artículo publicado por los científicos de la Universidad de Queensland, Sheree E. Cross y Michael S. Roberts, según el cual, al aplicar un factor de crecimiento en la superficie de una herida, la difusión del producto en las partes profundas de esta resulta prácticamente nula. A los ojos del científico cubano, tales conclusiones debilitaron las perspectivas de lograr un tratamiento efectivo de forma tópica para lesiones profundas (Cross & Roberts, 1999).

Por su parte, Kelman Cohen publicó en *Plastic Reconstructive Surgery* un estudio clínico que había realizado en 17 voluntarios humanos sanos, personas jóvenes con dos heridas en la ingle, una de las cuales se trató con sulfadiazina de plata y otra con una combinación sulfadiazina de plata y factor de crecimiento epidérmico. El resultado fue que no hubo diferencia (Cohen *et al.*, 1995).

Las preocupaciones desde Cuba en torno a la aplicación tópica del Factor de Crecimiento Epidérmico y el descubrimiento de Kelman Cohen, hechos relativamente cercanos en el tiempo, tuvieron consecuencias importantes y dispares para las investigaciones sobre la cicatrización de úlceras de pie diabético en ambos países.

Por un lado, el artículo del Kelman tuvo un impacto negativo en la visión mercantil asociada a los estudios sobre el Factor de Crecimiento Epidérmico en los Estados Unidos y, en consecuencia, la única empresa de ese país dedicada a producir factor de crecimiento para la cicatrización detuvo ese proyecto. Posteriormente surgió el Regranex, crema aprobada por la FDA para lesiones de baja gravedad, basada en el PDGF. Una limitación importante de este producto es que el PDGF es un potente reclutador de células inflamatorias. La inflamación de una herida crónica la aleja del objetivo de sanar. Adicionalmente, se trata de un producto costoso, que puede producir severos efectos secundarios, entre los que se incluyen el cáncer y la muerte (McLaughlin *et al.*, 2017).

Por otro lado, los científicos cubanos accedieron a un estudio de investigadores en Inglaterra a partir de inyecciones de Factor de Crecimiento Epidérmico a pacientes con enterocolitis necrosante (Sullivan *et al.*, 1991). Esta enfermedad se presenta en recién nacidos pretérmino y se manifiesta como necrosis en el intestino. Para preservar la vida del bebé en los casos más graves se puede extirpar una porción extensa de este órgano. El riesgo de mortalidad es elevado para las personas con síndrome de intestino corto, que es el nombre con que

se le conoce en medicina, por resultar privadas de la mayor parte de un órgano que realiza cuatro funciones a la vez y se caracteriza por una compleja especialización celular.

El artículo se centraba en el caso de una bebé de ocho meses con un cuadro grave de enterocolitis necrosante, en quien se probó, con consentimiento parental, un Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante de forma intravenosa. El procedimiento le restituyó la función intestinal a la paciente y constituyó un aporte notable a la aplicación del Factor de Crecimiento Epidérmico, al margen de la aplicación tópica, de quemaduras y de cicatrización.

Motivados por este descubrimiento, los científicos cubanos crearon un proyecto de Factor de Crecimiento Epidérmico parenteral<sup>8</sup> en la entonces División de Ensayos Clínicos y Preclínicos del CIGB. De esta manera se originó la idea de sustituir la aplicación tópica del Factor de Crecimiento Epidérmico por una variante inyectable.

Mientras los científicos ingleses habían restringido sus estudios a las vías digestivas, una serie de experimentos en el CIGB centrados en el nervio ciático de ratas demostró el efecto protector antinecrogénico de la inyección de Factor de Crecimiento Epidérmico fuera del sistema gastrointestinal. Los científicos cubanos se habían aventurado por primera vez en los tejidos blandos periféricos de una extremidad.

Los experimentos que siguieron a tal hallazgo buscaron comprobar si realmente la inyección de Factor de Crecimiento Epidérmico era capaz de prevenir la muerte de los tejidos. En un inicio se enfocaron en isquemias en varios órganos y fueron acumulando evidencias. Posteriormente, el doctor Berlanga accedió a una beca en el actual Instituto para la Investigación del Cáncer, en Londres, experiencia que se tradujo en un impulso definitivo a la comprensión sobre la potencia biológica de la inyección de Factor de Crecimiento Epidérmico y el hecho de que sus propiedades farmacológicas eran mucho más amplias que cuando se aplicaba superficialmente.

Los resultados promisorios llevaron a que el director del CIGB, el doctor Luis Herrera, creara una fuerza de tarea y se empezaran los estudios clínicos. En 2003, invitaron Stanley y Kelman Cohen a Cuba para participar en el simposio cubano de cicatrización Biotecnología Habana. Como dato curioso, debió mediar una carta de solicitud al presidente estadounidense George W. Bush para que autorizara la participación de los científicos en el evento. En esa ocasión, los investigadores pudieron intercambiar sobre las particularidades del descubrimiento de Stanley Cohen, información que no suele publicarse y que aparece recogida en este artículo.

Dos años después, en 2005, el doctor Berlanga fue invitado por los profesores Kelman Cohen y Greg Schultz, en aquel momento presidente de la Sociedad Americana de Cicatrización, a presentar en los Estados Unidos los primeros resultados del Citoprot-P, primer nombre con que se conoció al Heberprot-P. La conferencia contó con la participación de Stanley Cohen y fue introducida por Schultz, quien alabó los resultados alcanzados por científicos cubanos.

Tras terminar el evento, el doctor Berlanga se dirigió a Richmond, Virginia, donde residía el profesor Kelman Cohen. En esa ocasión pudo conocer al doctor Peter Sheehan, experto en diabetes y director de Hospital de Pie y Tobillo de Nueva York, quien, desgraciadamente, falleció de forma inesperada en 2014 y se vieron truncadas importantes aspiraciones compartidas.

El primer Congreso Internacional para el Control de la Diabetes y sus complicaciones se celebró en Cuba en 2010. A él asistieron seis científicos estadounidenses. Solo seis años más tarde, la cifra había ascendido a 51, como muestra del interés que suscitaban las investigaciones en Cuba y las facilidades derivadas del restablecimiento de las relaciones diplomáticas entre ambos países (Whitefield, 2018).

Kelman Cohen había mencionado las virtudes y el potencial de las investigaciones cubanas al doctor David Armstrong, líder mundial en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Armstrong visitó Cuba en 2012 para participar en un evento organizado por el CIGB, como parte de una delegación, lo que constituyó un espaldarazo notable al proyecto. En palabras del propio Armstrong:

---

<sup>8</sup> Término que se refiere a aquello que es introducido en el organismo por vía distinta de la digestiva, como la intravenosa, la subcutánea o la intramuscular.

El costo del tratamiento de las heridas diabéticas graves es más caro que el de los cinco principales tipos de cáncer en los Estados Unidos. Existe una gran desconexión entre la necesidad de salud pública y el enfoque farmacológico en los Estados Unidos. Nuestra capacidad para asociarnos con colegas de Cuba y llevar este medicamento a ensayos clínicos en nuestro país es potencialmente importante en nuestra capacidad para curar heridas y mejorar vidas, en todo el mundo (Ruiz-McGill, 2016).

Las bases sobre las que se ha erigido el éxito de Factor de Crecimiento Inyectable para tratar úlceras de pie diabético son, en primer lugar, evitar la degradación; en segundo lugar, superar el biofilm descubierto por Schultz para, en tercer lugar, llevar el tratamiento a los planos de la herida donde realmente se ubican las células respondedoras. En otras palabras, la evolución de los estudios a nivel global, pero fundamentalmente en los Estados Unidos y Cuba, sumada a la pericia de los investigadores de la Isla, permitieron ahondar en la lesión hasta encontrar mayor densidad de receptores para el factor de crecimiento. Este aporte no ha sido fortuito y está extensamente documentado.

Lo novedoso no es el producto a aplicar, dado que los factores de crecimiento estaban extendidos en el mercado global. En palabras de Kelman Cohen: "Lo que han hecho ahora los cubanos es muy inteligente. En lugar de simplemente verterlo en la herida, lo han inyectado en los márgenes sanos de la herida, permitiendo así que inicie la cicatrización de la herida antes de ser destruida" (Murray, 2006). A ello añadió "Cuba tiene ideas muy avanzadas y no las estamos aprovechando", en referencia al impedimento que suponen cuestiones de índole política para el desarrollo bilateral de la ciencia.

Una década después, el profesor Armstrong insistió sobre este tema: "Me destroza saber que puede haber algo ahí fuera que tenga el potencial de salvar extremidades y no tengamos la oportunidad de probarlo a fondo por cuestiones políticas y no de salud pública" (Lenzer, 2016).

Por citar un ejemplo, los científicos cubanos enfrentan limitaciones para publicar los resultados de sus estudios en revistas especializadas estadounidenses, lo que impide su inserción en determinadas plataformas que constituyen referentes globales para el estudio de la diabetes. Afortunadamente, existen artículos en los que han participado de forma conjunta científicos de renombre cubanos y estadounidenses, como "Glucose toxic effects on granulation tissue productive cells: the diabetics' impaired healing" (Berlango *et al.*, 2013) y "Chronic Wounds with Emphasis in Diabetic Foot Ulcers", ambos en *BioMed Research International* (Berlango, *et al.*, 2014); así como "Expression of cell proliferation cycle negative regulators in fibroblasts of an ischemic diabetic foot ulcer. A clinical case report" (Berlango *et al.*, 2012) y "Healing enhancement of diabetic wounds by locally infiltrated epidermal growth factor is associated with systemic oxidative stress reduction" (García *et al.*, 2017), en el *International Wound Journal*.

### **Heberprot-P en los Estados Unidos**

Por espacio de más de 60 años casi ininterrumpidos, el carácter hostil de las relaciones bilaterales entre los Estados Unidos y Cuba ha impuesto limitaciones a la cooperación en temas de interés común, de lo que no ha quedado exento el campo de la biotecnología. No obstante, han existido excepciones que continúan motivando el potencial de la colaboración entre ambos países.

Una de ellas fue la firma del Memorando de Entendimiento entre el Ministerio de Salud Pública de Cuba y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos en materia de salud, el 13 de junio de 2016 (MINSAP-HHS, 2016). El texto declara la intención de ambas instituciones, a tenor con la voluntad expresa de los entonces presidentes Raúl Castro y Barack Obama, de fortalecer la colaboración en áreas científicas y de salud. Dentro de estas se listaron las enfermedades no transmisibles como la diabetes, así como la investigación y desarrollo biomédicos, ensayos clínicos y regulación de productos médicos.

Relacionado con este hito, debe mencionarse igualmente la visita a Washington, D. C. en el mismo año del entonces ministro cubano de Salud Pública, Dr. Roberto Morales Ojeda, quien encabezó una delegación de especialistas de áreas como cáncer, enfermedades tropicales, neurología y padecimientos cardiovasculares, que

sostuvieron conversaciones productivas con altos directivos de los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses. Como parte del programa, funcionarios de la FDA y de la entidad homóloga cubana CECMED iniciaron un diálogo que debía favorecer el conocimiento mutuo de los respectivos sistemas de trabajo. En aquella oportunidad el Dr. Morales recibió el reconocimiento a Cuba, por parte de la Organización Panamericana de la Salud, como primer país del continente capaz de impedir el contagio madre-hijo para el VIH y la sífilis.

Cuatro meses más tarde, el 17 de octubre, entró en vigor la Directiva Presidencial de Política sobre las relaciones con Cuba (DPP-43). Este documento autorizó, a partir de una licencia general de la Oficina de Control de Activos Extranjeros (OFAC),<sup>9</sup> la investigación médica comercial y no comercial conjunta entre personas y entidades de ambos países, así como las investigaciones, ensayos clínicos, comercialización y distribución de productos biofarmacéuticos cubanos, que fueran previamente aprobados por la FDA. Adicionalmente, el Departamento del Tesoro otorgó licencias para ensayos clínicos de medicamentos cubanos específicos (González, 2023).

De esta manera, al interés por intercambiar conocimientos que existía dentro de la comunidad científica de Cuba y los Estados Unidos, se sumó la voluntad política gubernamental para encauzarlo.

Luego de tres años de negociaciones, en 2018 la empresa cubana Heber Biotec, perteneciente a BioCubaFarma, y la compañía estadounidense Mercurio Biotec acordaron trabajar de conjunto para introducir el Heberprot-P en el mercado estadounidense (Alcalde & Barsotti, s. f.). Asimismo, la OFAC autorizó a Mercurio Biotec a concertar acuerdos con el CIGB para asegurar los procedimientos necesarios para importar Heberprot-P con el fin de realizar ensayos clínicos (*Granma*, 2018).

Este esfuerzo quedó trunco, pero constituyó un importante antecedente de lo que es hoy el acuerdo del CIGB con la compañía estadounidense Discovery Therapeutics Caribe (DTC), con sede en Cleveland, Ohio. A inicios de 2024, DTC presentó una solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND) a la FDA, que incluía un protocolo de fase 3 para un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo del Heberprot-P para úlceras de pie diabético de grado 3 y 4 de escala Wagner. El 10 de abril, la compañía recibió una carta de autorización de la FDA para proceder con la propuesta. Se trataría de la primera ocasión en que se estudiará el uso del producto cubano en pacientes estadounidenses con úlcera de pie diabético. De acuerdo con David Armstrong: "Este ensayo representa un potencial alentador para cambiar el paradigma actual y proporcionar una nueva esperanza a quienes la necesitan desesperadamente" (Armstrong, 2024).

Con este paso ha resurgido la esperanza entre científicos, pacientes, familiares y especialistas a ambos lados del Estrecho de la Florida, de que se abran nuevas avenidas para lograr el objetivo que debemos proponernos todos: el mejoramiento de la calidad de vida del ser humano. Queda en manos de funcionarios y hacedores políticos la posibilidad de convertir el proyecto en realidad.

## Conclusiones

La experiencia sobre el largo camino recorrido entre el descubrimiento del Factor de Crecimiento Epidérmico y la autorización para los ensayos clínicos del Heberprot-P en los Estados Unidos refuerza la necesidad de fomentar y preservar los intercambios científicos entre ambos países con independencia de las dinámicas asociadas a las relaciones políticas bilaterales.

No es posible escribir la historia del Heberprot –P sin hacer alusión a los notables aportes de científicos en los Estados Unidos y a los intercambios sostenidos por los investigadores radicados en ambos países. A lo largo de los años, se ha mantenido una comunicación fluida, a nivel personal e institucional, expresada en visitas, participación en eventos y publicaciones conjuntas.

Las conexiones existentes entre las comunidades científicas de ambos países para el tratamiento de las úlceras de pie diabético obtuvieron un impulso notable con las revisiones de política ocurridas en los últimos años

---

<sup>9</sup> Dependencia del Departamento del Tesoro de los Estados Unidos. Tiene a su cargo las Regulaciones para el Control de Activos Cubanos (CACR).

del gobierno de Barack Obama. Sin ellas, no hubieran sido posibles esfuerzos como los de Mercurio Biotec y Discovery Therapeutics Caribe.

La visión comercial asociada a la industria biofarmacéutica en los Estados Unidos fue un freno para el desarrollo de productos efectivos en el tratamiento de úlceras avanzadas de pie diabético. Esa realidad, sumada a los elevados y crecientes índices de diabetes en dicho país, crean un espacio propicio para la colaboración bilateral, la cual se vería notablemente favorecida con el levantamiento de restricciones que afectan el libre intercambio de conocimientos. En este sentido, la aprobación del ensayo clínico de fase 3 para el Heberprot-P acorta la brecha que hoy existe entre los pacientes graves y sus esperanzas de no recurrir a la amputación.

El presente texto puede ser útil en el propósito de transmitir información veraz que permita tanto a especialistas como a decisores disponer de las alternativas más adecuadas, tanto en el enfrentamiento de este padecimiento, como para establecer mecanismos de intercambio más estables que posibiliten el avance conjunto en el combate a otras enfermedades. Queda como objetivo de otra publicación el análisis del impacto potencial que tendría esta posible cooperación bilateral en relación con terceros países, que ni siquiera están en condiciones de proponerse una apropiación estos conocimientos.

### Referencias bibliográficas

- Alcalde, L. M. & Barsotti, S. (s. f.). *Historic Agreement between U.S. and Cuba Pharmaceutical Companies*. Kegler Brown Hill+Ritter. <https://www.keglerbrown.com/case-studies/historic-agreement-between-u-s-and-cuba-pharmaceutical-companies/>
- Armstrong, D. (2024, 30 de abril). *DTC Receives FDA SMP Letter for Phase 3 Clinical Trial of rhEGF*. <https://discothebra.com/news/f/dtc-receives-fda-smp-letter-for-phase-3-clinical-trial-of-rhegf>
- Berlanga Acosta, J., Savigne, W., Valdez, C., Franco, N., Alba, J., Río, A. del, ... Fernández-Montequín, J. (2006). Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *International Wound Journal*, 3(3), 130-160.
- Berlanga-Acosta, J., Mendoza-Mari, Y., Martínez, M., Valdés-Perez, C., Ojalvo, A. & Armstrong, D. (2012). Expression of cell proliferation cycle negative regulators in fibroblasts of an ischemic diabetic foot ulcer. A clinical case report. *International Wound Journal*, 232-236.
- Berlanga-Acosta, J., Armstrong, D. G., Schultz, G. & Herrera-Martínez, L. (2014). *Chronic Wounds with Emphasis in Diabetic Foot Ulcers*. BioMed Research International.
- Berlanga-Acosta, J., Schultz, G., López-Mola, E., Guillen-Nieto, G., García-Siverio, M. & Herrera-Martínez, L. (2013). *Glucose toxic effects on granulation tissue productive cells: the diabetics' impaired healing*. BioMed Research International.
- Centers for Disease Control and Prevention (2024, 15 de mayo). *Diabetes Basics*. <https://www.cdc.gov/diabetes/about/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (2024, 15 de mayo). *National Diabetes Statistics Report*. <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/>
- Chen, M., Chang, C., Levian, B., Woodley, D. & Li, W. (2023). Why Are There So Few FDA-Approved Therapeutics for Wound Healing? *International Journal of Molecular Science*, 24. <https://doi.org/10.3390/ijms242015109>
- Cohen, I. K., Crossland, M. C., Garrett, A. & Diegelmann, R. F. (1995). Topical Application of Epidermal Growth Factor onto Partial-Thickness Wounds in Human Volunteers Does Not Enhance Reepithelialization. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 96(2), 251-254.
- Cross, S. E. & Roberts, M. S. (1999). Defining a Model to Predict the Distribution of Topically Applied Growth Factors and Other Solutes in Excisional Full-Thickness Wounds. *Journal of Investigative Dermatology*, 112(1), 36-41.
- García Ojalvo, A., Berlanga Acosta, J., Mendoza Marí, Y., Fernández Mayola, M., Valdés Pérez, C., Savigne Gutiérrez, W., ... Armstrong, D. (2017). Healing enhancement of diabetic wounds by locally infiltrated epidermal

- growth factor is associated with systemic oxidative stress reduction. *International Wound Journal*, 3, 214-225.
- González Gómez, T. (2023). *Oportunidades para avanzar hacia el mejoramiento de las relaciones bilaterales entre Cuba y los Estados Unidos a través del sector biofarmacéutico, a partir de la pandemia covid-19*. [Trabajo de Diploma en Relaciones Internacionales. ISRI, La Habana].
- Granma (2018, 21 de marzo). *U.S. and Cuban companies reach agreement on Heberprot-p*. <https://en.granma.cu/cuba/2018-03-21/us-and-cuban-companies-reach-agreement-on-heberprot-p>
- Lenzer, J. (2016, 21 de marzo). *US researchers blocked from testing Cuban drug*. *BMJ*. 10.1136/bmj.i1642
- McLaughlin, P. J., Cain, J., Titunick, M., Sassani, J. & Zagon, I. (2017). *Topical Naltrexone Is a Safe and Effective Alternative to Standard Treatment of Diabetic Wounds*. *Advances in Wound Care*. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0725>
- MINSAP-HHS (2016, 13 de junio). *Memorando de Entendimiento entre el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos en materia de salud y el Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba*. <https://www.hhs.gov/sites/default/files/hhs-minsap-mou.pdf>
- Murray, M. (2006, 11 de enero). *Cubans developing therapy for diabetic ulcers*. NBC News. <https://www.nbcnews.com/id/wbna10777359>
- Organización Mundial de la Salud (2023, 5 de abril). *Diabetes*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Parker, E., Lin, J., Mahoney, T., Ume, N., Yang, G., Gabbay, R., ... Bannuru, R. (2024, enero). *Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022*. *Diabetes Care*, 47(1). <https://doi.org/10.2337/dci23-0085>
- Ruiz-McGill, R. (2016, 2 de marzo). *UA Health Sciences Researchers Look to Collaborate With Cuba on Diabetic Wound Therapy*. <https://deptmedicine.arizona.edu/news/2016/ua-health-sciences-researchers-look-collaborate-cuba-diabetic-wound-therapy>
- Sullivan, P. B.; Brueton, M. J.; Tabara, Z. B.; Goodlad, R. A.; Lee, C. Y. & Wright, N. A. (1991, July 6). *Epidermal growth factor in necrotising enteritis*. *Lancet*, 338(8758), 53-54. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)
- Whitefield, M. (2018, 1 de enero). *Cuba exports medicine to dozens of countries. It would like the U.S. to be one of them*. *Miami Herald*. <https://www.miamiherald.com/news/nation-world/world/americas/cuba/article189830809.html>
- Zelen, C. (2024, 30 de abril). *DTC Receives FDA SMP Letter for Phase 3 Clinical Trial of rhEGF*. <https://discothera.com/news/f/dtc-receives-fda-smp-letter-for-phase-3-clinical-trial-of-rhegf>