

Caracterización de pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P®. Isla de la Juventud. Enero 2019 a enero 2020

Characterization of patients with diabetic foot ulcers treated with Heberprot-P®. Isle of Youth. January 2019 to January 2020

Dr. Magdiel González Morera¹, Dra. Yenis Hernández Fuentes², Lic. Yaomara Martín Corrales³

¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Coordinador del PAIPUPD en la Isla de la Juventud. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4205-0420>

² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4159-8497> e-mail: yenirh@infomed.sld.cu

³ Licenciada en Enfermería. Promotora del PAIPUPD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6800-2086>

RESUMEN

La diabetes es una seria amenaza para la salud mundial que no respeta estado socioeconómico ni fronteras entre países. La complicación de mayor morbilidad, discapacidad y repercusión social es el síndrome del Pie diabético. Altas tasas de amputaciones causan un importante grado de invalidez con un elevado costo socioeconómico. Con Heberprot-P® se estimula la formación de tejido de granulación acortando el tiempo de cierre por segunda intención. Con el objetivo de caracterizar a pacientes con pie diabético tratados con Heberprot-P® en la Isla de la Juventud en el período de enero 2019 a enero 2020, se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en 152 pacientes con úlcera de pie diabético a los que se les administró Heberprot-P®. Se tuvo en cuenta las variables edad, sexo, antecedentes personales, gradación de la úlcera según la clasificación de Wagner, número de aplicaciones, y evaluación de la respuesta. De los 152 pacientes diagnosticados con úlcera de pie diabético, 98.0 % padecían diabetes tipo 2, predominaron los pacientes de 50 a 80 años (84.2 %), el sexo masculino (60.9 %). La hipertensión arterial (71.7 %) y la obesidad (63.8 %) fueron

más representativas. El (42.0 %) de las úlceras eran Grado II, el (50.0 %) eran Grado I. Se emplearon menos de 10 aplicaciones de Heberprot-P® en el 92.1%. La aplicación del Heberprot-P® permitió en un porcentaje representativo de pacientes la conservación, la integridad del miembro y su funcionalidad con una mejor calidad de vida.

Palabras clave: úlcera del pie diabético, factor de crecimiento epidérmico, Heberprot-P®

SUMMARY

Diabetes is a serious threat to global health that does not respect socioeconomic status or borders between countries. The complication with the greatest morbidity, disability and social repercussion is the diabetic foot syndrome. High rates of amputations cause a significant degree of disability with a high socioeconomic cost. With Heberprot-P® the formation of granulation tissue is stimulated by shortening the closure time by second intention. In order to characterize patients with diabetic foot treated with Heberprot-P® on the Isla de la Juventud in the period from January 2019 to January 2020, an observational, descriptive cross-sectional study was conducted in 152 patients with diabetic foot ulcer to whom Heberprot-P® was administered. The variables age, sex, personal history, grading of the ulcer according to Wagner's classification, number of applications, and evaluation of the response were taken into account. Of the 152 patients diagnosed with diabetic foot ulcer, 98.0% suffered from type 2 diabetes, patients aged 50 to 80 years (84.2%) and male (60.9%) predominated. Hypertension (71.7%) and obesity (63.8%) were more representative. The (42.0%) of the ulcers were Grade II, the (50.0%) were Grade I. Less than 10 applications of Heberprot-P® were used in 92.1%. The application of Heberprot-P® allowed in a representative percentage of patients the conservation, integrity of the limb and its functionality with a better quality of life.

Keywords: diabetic foot ulcer, epidermal growth factor, Heberprot-P®

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una seria amenaza para la salud mundial que no respeta el estado socioeconómico ni las fronteras entre países. La Federación Internacional de Diabetes indica que 463 millones de adultos viven con diabetes en la actualidad. Si no se toman las medidas necesarias para atajar esta pandemia, 578 millones de personas tendrán diabetes en el año 2030 y para el año 2045, esa cifra se disparará de manera abrumadora hasta 700 millones. La diabetes tiene el potencial de causar numerosas complicaciones que debilitan la salud, disminuyen la calidad de vida y pueden causar una muerte temprana.¹ Las afecciones en los pies son una de las causas más comunes de ingreso hospitalario de personas diabéticas. El pie diabético presenta una alteración anatómica o funcional, determinada por anomalías neurológicas y/o diversos grados de enfermedad vascular periférica, que le confieren una mayor susceptibilidad a presentar infección, ulceración y/o destrucción de tejidos profundos.² El Internacional Working Group on the Diabetic Foot definió al pie diabético como la infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos del pie, asociado con neuropatía o enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores de los pacientes con diabetes.³ Las úlceras del pie diabético (UPD) son el principal factor de riesgo para las amputaciones no traumáticas en personas con diabetes. Se plantea que entre el 10.0 % y el 15.0 % de los pacientes diabéticos desarrolla una úlcera del pie diabético en algún momento de su vida y aproximadamente ese mismo porcentaje termina con una amputación. Después del egreso el 22.0 % requerirá de una reamputación durante los primeros 18 meses; 40.0 % a los 3 años; 56.0 % a los 5 años y 60.0 % a los 10 años.⁴ Tras una amputación mayor, menos de 50 .0 % de los amputados sobrevivirá en los siguientes 5 años.⁵

Una de las complicaciones crónicas frecuentes y que afectan la calidad de vida de las personas con diabetes es el síndrome del pie diabético, una complicación fatal que comprende el conjunto de síntomas y signos relacionados con alteraciones neurológicas, vasculares, infecciosas y otras, que a pesar de obedecer a mecanismos etiopatogénicos variados, se originan sobre una condición básica común: el pie de un paciente con diabetes mellitus. El Heberprot-P® es un

fármaco cubano cuyo principio activo es el factor de crecimiento recombinante (FCEhrec). Estudios clínicos realizados en pacientes diabéticos con lesiones en el pie demuestran que la aplicación intralesional de dicho fármaco estimula la cicatrización y se observa la formación de tejido de granulación útil en el lecho de las úlceras de forma tal que se impide la amputación,⁶ acortando el tiempo de cierre por segunda intención.

La primera implementación de un modelo de atención integral con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético, atendidos en el nivel primario de salud, se publicó en el 2010.⁷ La cifra de pacientes en el Municipio Especial Isla de la Juventud atendidos con el medicamento desde este período a la actualidad asciende a los 1235 con un total de 152 pacientes a los que se le administró el Heberprot-P® en el 2019, según datos aportados por registros del Centro Municipal de Atención al Paciente Diabético; lo cual sirvió de motivación a los autores para realizar la presente investigación con el objetivo de caracterizar los pacientes con úlceras de pie diabético en la Isla de la Juventud en el periodo comprendido de enero del 2019 a enero del 2020 en el Municipio Especial Isla de la Juventud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en 152 pacientes con diagnóstico de úlcera de pie diabético, desde enero de 2019 a enero de 2020 en el Municipio Especial Isla de la Juventud, a los que se les administró Heberprot-P® por vía intralesional. El estudio se realizó teniendo en cuenta las variables edad, sexo, antecedentes patológicos personales, gradación de las úlceras de pie diabético (UPD) según la clasificación de Wagner,⁸ número de aplicaciones del fármaco, y evaluación de la respuesta. Se trabajó con la totalidad de los pacientes previo consentimiento informado, quedando el universo de la investigación en 152 pacientes con diagnóstico de úlcera de pie diabético.

Criterios de inclusión: tener úlcera del pie diabético y edad mayor de 18 años.

Criterios de exclusión: procesos oncoproliferativos, enfermedades crónicas descompensadas, pacientes con úlceras infectadas y pacientes fallecidos durante el estudio.

A los pacientes se les administró Heberprot-P® en dosis de 75 µg diluidos en 5 cc de agua para inyección por vía intralesional, tres veces por semana hasta un máximo de 25 dosis. Se incluyeron indicaciones médicas como el control metabólico, la antibióticoterapia y los procedimientos menores (limpiezas quirúrgicas) previos a la aplicación del medicamento; se evaluó la formación de tejido de granulación.

La información fue recogida en una encuesta y organizada en una base de datos, para ello se utilizó el programa Excel del paquete de office 2016 para Windows. En el análisis de las variables se utilizaron los métodos empíricos (observacional y de medición) y estadístico (descriptivo). Para el resumen de los datos se utilizaron las frecuencias absolutas y porcentajes. Se cumplió con los requerimientos éticos al respetarse la privacidad y la identidad de los pacientes y los datos solo fueron utilizados para fines de la presente investigación.

RESULTADOS

De los 152 pacientes diagnosticados con UPD, el 98.0 % padecían diabetes tipo 2. Los pacientes comprendidos entre los 50 a 79 años constituyeron el 82.9%, el sexo femenino (53.9 %) fue el de mayor frecuencia en dicho estudio (Tabla No. 1).

Tabla No. 1. Pacientes con úlcera del pie diabético según edad y sexo

Grupo de edades	Sexo Femenino		Sexo Masculino		Total (n=152)	
	No.	%	No.	%	No.	%
30-39	1	0.6	1	0.6	2	1.2
40-49	6	4.0	9	5.9	15	9.9
50-59	19	12.5	15	9.9	34	22.4
60-69	29	19.1	19	12.5	48	31.6
70-79	23	15.1	21	13.8	44	28.9
80-89	4	2.6	5	3.4	9	6.0
Total	82	53.9	70	46.1	152	100.0

Fuente: base de datos de la investigación

Dentro de los antecedentes patológicos personales, la hipertensión arterial (71.7%) y la obesidad (63.8 %) fueron las enfermedades más representativas en los pacientes atendidos (Tabla No. 2).

Tabla No. 2. Pacientes con úlcera del pie diabético según antecedentes patológicos personales

Antecedentes Patológicos personales	No.	%
	(n=152)	
Hipertensión Arterial	109	71.7
Obesidad	97	63.8
Hipercolesterolemia	20	13.1
Cardiopatía Isquémica	16	10.5
Insuficiencia Cardíaca	10	6.5
Alcoholismo	5	3.4

Fuente: base de datos de la investigación

El 42.0 % de las UPD eran grado II, el 50.0 % eran grado I y solo el 8.0 % fueron grado III, según la clasificación de Wagner. Se emplearon menos de 10 aplicaciones de Heberprot-P® en el 92.1% de los casos (Tabla No. 3).

Tabla No. 3. Pacientes con úlcera del pie diabético según gradación por escala de Wagner

Gradación según escala de Wagner	No.	%
	(n=152)	
Wagner I	76	50.0
Wagner II	64	42.0

Wagner III	12	8.0
Wagner IV	0	0.0
Wagner V	0	0.0

Fuente: base de datos de la investigación

En el 80.3 % de los pacientes obtuvieron cicatrización total y el 19.7 % tuvo una cicatrización parcial; en el año no hubo necesidad de amputaciones, ni hubo fallecimiento de pacientes a los que se les aplicó el Heberprot-P®. (Tabla No. 4).

Tabla No. 4. Respuesta al tratamiento con Heberprot-P®

Respuesta al tratamiento	No.	%
Cicatrización Total	122	80.3
Cicatrización Parcial	30	19.7
No Granulación	0	0.0
Amputaciones	0	0.0
Total	152	100.0

DISCUSIÓN

En un estudio en pacientes con úlceras de pie diabético en el Policlínico “Raúl Sánchez” del municipio Pinar del Río se encuentra que en la serie estudiada predominaron los pacientes comprendidos entre los 50 y 59 años de edad (47.8 %), el sexo femenino (60.9 %) y la diabetes tipo 2.⁹ Resultados que coinciden en cuanto al sexo y tipo de diabetes con el presente estudio. Mientras que en un estudio en el Policlínico Docente III "René Vallejo Ortiz", de Manzanillo, provincia Granma hay predominio de la diabetes de tipo 2 en los grupos de edad entre 55-64 años y de 65 y más y el sexo masculino, así como supremacía de las lesiones con grado I y IV de la clasificación de Wagner, estudio que coincide en cuanto al grado de la lesión y edad con el presente estudio, mientras que difiere del mismo en cuanto a sexo.¹⁰

En otro estudio realizado en el Hospital General “Calixto García” de Ciudad Habana se observó que el 49.7 % de los pacientes (n=75) pertenecían al grupo con más de 60 años coincidiendo con la presente investigación.¹¹

En un estudio realizado en La Habana, Cuba, se observó un predominio del sexo masculino (61.0 %) sobre el femenino (39.0 %); una edad promedio de 61 años, oscilando entre 29 y 88 años y predominó la DM de tipo 2,¹² estos resultados no coinciden con el presente estudio.

Las úlceras asociadas al pie diabético preceden el 85.0% de las amputaciones relacionadas con la diabetes. La incidencia anual de úlcera de pie diabético es 4-8% en los países en desarrollo. Se calculan 1,25 millones de amputaciones anuales en América Central y Sudamérica, según la Federación Internacional de Diabetes, (IDF, por sus siglas en inglés). En los datos reportados por Argentina, Barbados, Brasil, Cuba y Chile, el rango de amputaciones por pie diabético es del 45.0 % al 75.0 % de todas las causas de amputación.¹³

Se evidencian que la vía causal que lleva a la ulceración y amputación del pie incluye varios componentes que actúan en conjunto con la polineuropatía diabética (PND) la cual puede afectar hasta el 50.0 % de los individuos con DM mayores de 60 años.¹³ Estas investigaciones no coinciden con el estudio realizado en cuanto al predominio de amputaciones.

La DM constituye un factor de riesgo elevado para la aparición de otras enfermedades como la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica que, en orden de frecuencia, son precisamente los antecedentes que más se recogen con en la literatura revisada.⁹ Lo anterior coincide con el estudio realizado por Fidel Rivero, en las experiencias del programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado de Zulia, Venezuela; quienes obtuvieron resultados satisfactorios si se tiene en cuenta la baja tasa de amputados en los pacientes tratados con Heberprot-P®, 14 de 1218 pacientes representando el 1.15%, investigaciones que coinciden con los resultados del estudio.¹⁴

En otro estudio en la Ciudad de La Habana, el 53.1 % de los pacientes pertenecen al sexo femenino y la edad promedio fue 62.66 años. La hipertensión arterial es la patología que más se presenta en los pacientes con úlcera del pie diabético en un

65.0 %. En el 75.2 % de los pacientes tratados con el fármaco se observó granulación completa. Los pacientes diabéticos tipo 2 presentan con mayor frecuencia úlcera del pie diabético en un 66.1 % y las mismas se encuentran en el estadio III y IV de Wagner con 39.5 y 27.7 %, respectivamente.¹⁵ Resultados que coinciden en cuanto a sexo, edad y antecedentes con la presente investigación, mientras que se observan datos diferentes según la clasificación de Wagner resultante.

En un estudio en la Consulta de Atención al Diabético en Cienfuegos,¹⁶ predominaron las pacientes femeninas (56.1 %); el grupo etario de 60-69 años (34.2 %) y la hipertensión arterial como enfermedad asociada (48.8 %); el 43.9 % tienen una evolución de la diabetes de 10-19 años; según clasificación Wagner con predominio del grupo III con un 48.8 % y el II con un 31.7 %; se aplica de 5 a 9 dosis de Heberprot-P® en el 43.5 % y el 78.0 % logra una cicatrización completa. Estos datos coinciden con el presente estudio en cuanto a grupos etarios, sexo y antecedentes, donde se evidencia que el antecedente patológico personal de hipertensión arterial coinciden con la investigación realizada, mientras que la obesidad no se refleja como enfermedad representativa, aspecto en lo que difiere con el actual estudio.

Este mismo estudio realizado en la Consulta de Atención al Diabético en Cienfuegos señala que en cuanto a la clasificación de Wagner se puede observar que los más representativos son los estadios avanzados de la úlcera, llegando a la amputación, resultados que difieren del presente estudio donde la mayor representación se encontró en los primeros estadios, sin amputaciones en el programa en el periodo estudiado. Según la cantidad de aplicaciones de Heberprot-P® en los pacientes en estudio y en cuanto a la cicatrización de la úlcera los resultados son similares a la investigación anteriormente mencionada realizada en Cienfuegos.¹⁶

En una investigación realizada en Santiago de Cuba,¹⁷ se observó al evaluar los resultados del tratamiento, que en 76.9 % de los afectados se logró el cierre total de la lesión; en el 23.1 % se alcanzó el cierre parcial, con tejido útil de granulación y no hubo necesidad de interrumpir el tratamiento; asimismo, una vez iniciada la

terapia no se realizaron amputaciones, resultados que coinciden con el presente estudio. Mientras que en otro estudio realizado en el Servicio Provincial de Angiología de Matanzas el análisis de las características de la ulceración mostró un tiempo de evolución de 8,3 semanas, razones por las cuales pueden ser consideradas heridas crónicas y localmente eran de gradación Wagner II (56.1 %) y Wagner III (43.9 %),¹⁸ coincidiendo con la investigación realizada.

En una investigación realizada en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vasculare se pudo constatar que el 100.0 % de los que presentaron los grados calcificado y leve mostraron respuesta (granulación \geq 75.0 %),¹⁹ no coincidiendo con el presente estudio.

En el Policlínico “Julio Antonio Mella” del municipio Camagüey se llevó a cabo un estudio donde se observó que, en el 93.3% de los casos tratados se logró la epitelización de la lesión,²⁰ coincidiendo con el presente estudio. Mientras que otra investigación en Perú, donde se realizó una revisión sistemática de 10 artículos, se obtiene que, según la clasificación de Wagner para las UPD, predominan los grados I y II. También coincidiendo con el resultado de la presente investigación.²¹

CONCLUSIONES

La investigación realizada demostró en el periodo de estudio en los pacientes diagnosticados con úlcera de pie diabético, predominan los que padecían diabetes tipo 2, del sexo femenino, en las edades comprendidas entre 50 a 89 años. Mientras que la hipertensión arterial y la obesidad fueron las enfermedades más representativas en los pacientes atendidos. Los pacientes a los que se les aplicó el Heberprot-P®, presentaron granulación completa y una cicatrización parcial. En el año no hubo necesidad de amputaciones, ni ocurrieron fallecimientos. La aplicación del Heberprot-P® permitió en un porcentaje representativo de pacientes integrados al programa la conservación, la integridad del miembro y su funcionalidad con una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IDF. Atlas de la diabetes de la FID [en línea]. 9ª. ed. Bruselas: IDF; 2019 [citado 12 Jul 2019]. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
2. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev [en línea]. 2016 [citado 11 Dic 2019];32(Suppl. 1):154–168. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.2707>
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract [en línea]. 2018 [citado 11 Dic 2019];138:271-281. Disponible en: <https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/action/showPdf?pii=S0168-8227%2818%2930203-1>
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes care [en línea]. 2019 [citado 11 Ene 2020];42(Suppl. 1):1-204. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/DC_42_S1_2019_UPDATED.pdf
5. Azcuy Ruiz M, Ramírez Guzmán S. A propósito del artículo "Resultados de la aplicación de Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético". Medisur [en línea]. mar.-abr. 2020 [citado 2 May 2020];18(2):145-147. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000200145&lng=es
6. González Casanova JM, Machado Ortiz FO, Casanova Moreno MC. Pie diabético: una puesta al día. Univ Méd Pinareña [en línea]. 2019 [citado 11 Ene 2020]; 15(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/332/html>

7. Baldomero JE, Silva R, Herrera L, López P, del Rio 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. Biotecnología aplicada [en línea]. 2010 [citado 28 Mar 2019];27(2): 151-154. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2010/27/2/BA002702OL151-154.pdf>
8. Tizón Bouza E, Dovale Robles MN, Fernández García MY, Fernández Veiga C, López Vilela M, Mouteira Vázquez M, et al. Atención de enfermería en la prevención y cuidados del pie diabético. Aten Primaria [en línea]. 2004 [citado 28 Mar 2019];34(5):263-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656704708458>
9. González Rodríguez R, Cardentey García J, Casanova Moreno MC. Resultados del Heberprot-P® en pacientes con úlceras de pie diabético. AMC [en línea]. 2015 Dic [citado 3 Sep 2019];19(6):590-598. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000600005&lng=es
10. 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. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [en línea]. 2015 Jun [citado 3 Sep 2019];16(1):29-36. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000100005&lng=es
11. Rodríguez Rodríguez Y, Martínez Gálvez I. Características del paciente con pie diabético no isquémico tratado con Heberprot-p®. Revista Cubana de Angiología. [en línea]. 2018 Jun [citado 5 Feb 2019]; 19(1):36-45. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372018000100005&lng=es.
12. Fabelo Martínez A, Figueroa Martínez A, Valdés Pérez C, Pérez Leonard D, Álvarez López A Á. Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [en línea]. 2019 Jun [citado 5 Dic 2019]; 20(1): e378. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372019000100003&lng=es

13. Medvetzky L, Poggio L. Prevención y cuidados del pie en personas con diabetes [en línea]. Argentina: Ministerio de Salud Presidencia de la Nación; 2017 [citado 12 Jul 2019]. Disponible en: <http://www.entrerios.gov.ar/msalud/wp-content/uploads/2013/05/0000001037cnt-prevencion-cuidados-pie-diabetes.pdf>

14. Rivero FE. Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela. Biotecnol Apl [en línea]. 2010 Jun [citado 7 Oct 2019]; 27(2):101-109. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200004&lng=es

15. Álvarez Crespo AR, Alonso Carbonell L, Yera Alós I, García Milián AJ. Evolución clínica de pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P®. AMC [en línea]. 2013 Oct [citado 3 Sep 2019]; 17(5): 544-557. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000500004&lng=es

16. Lara Calderín G, Fernández Vidal AT, Geroy Fernández A, Núñez Herrera A C, Milián Lara E. Resultados de la aplicación de Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético. Medisur [en línea]. 2019 Oct [citado 7 Dic 2019]; 17(5):641-649. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2019000500641&lng=es

17. Verdaguer Pérez L, Muguercia Silva JL, Ayala Lafargue D, Bertrán Bahades J, Estrada Ladoy L. Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. MEDISAN [en línea]. 2017 [citado 11 Sep 2019]; 21(8): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/1507>

18. García Herrera A L, Febles Sanabria R, Acosta Cabadilla L, Moliner Cartaya M. Tratamiento quirúrgico curativo combinado con Heberprot-P® en las úlceras neuropáticas del antepié. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [en línea]. 2015 Dic [citado 11 Sep 2019]; 16(2):125-138. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000200002&lng=es

19. Álvarez López A. Respuesta al tratamiento con Heberprot-P® según la severidad de la enfermedad arterial periférica. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [en línea]. 2016 Dic [citado 7 Sep 2019]; 17(2):130-137. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372016000200003&lng=es

20. Escobar Amarales Y, Torres Romo U R, Escalante Padrón O, Fernández Franch N, Ibarra Viena V, Miranda Rodríguez E. El Heberprot-P® en el tratamiento de úlceras del pie diabético. AMC [en línea]. 2014 Jun [citado 7 Sep 2019]; 18(3):297-308. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000300005&lng=es

21. Soto Valentín SC, Córdova Jaimes GJ. Eficacia del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético [tesis Salud Familiar y Comunitaria en línea]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener, Facultad de Ciencias de la Salud; 2017.[citado 3 Sep 2019]. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/123456789/893/TITULO%20-%20Soto%20Valent%C3%ADn%2C%20Silvia%20Clotilde.pdf?sequence=1&isAllowed=y>