

## **Buenas prácticas clínicas con el uso del heberprot-p en pacientes con úlcera del pie diabético**

### **Good clinical practices with the use of Heberprot-p in patients with diabetic foot ulcer**

Jay Cordiés, Benito<sup>1</sup>  
Rondón, Juan José<sup>1</sup>  
Sánchez Hechavarría, Sucel<sup>1</sup>  
Kindelán Mesa, Leonid Marcel<sup>1</sup>  
Cámara Toro, Yonaisi<sup>1</sup>

Policlínico Docente Ramón López Peña/ Departamento de Enfermería, Santiago de Cuba, Cuba, [JuanJoseRondon@infomed.sld.cu](mailto:JuanJoseRondon@infomed.sld.cu)

#### **Resumen**

**Introducción:** La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes, el 50% de las amputaciones no traumáticas de la extremidad inferior ocurren en enfermos diabéticos, el 85 % de estas amputaciones viene precedido de una lesión del pie diabético.

**Objetivo:** Describir los resultados del uso del Heberprot-P en las úlceras del pie diabético.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo - transversal en el Policlínico Ramón López Peña de Santiago de Cuba. Enero - Diciembre 2015. El universo estuvo constituido por 19 pacientes que acudieron a la consulta, fueron diagnosticados con úlcera del Pie Diabético, se les administró (Heberprot-P) intralesional. Se tuvo en cuenta las variables: sexo, edad, tipo de diabetes, clasificación de las lesiones según Wargner, dosis de tratamiento, miembro afectado y localización, reacciones adversas y desenlace del tratamiento.

**Resultados.:** Predominó las edades comprendidas entre 50 y 59 años del sexo femenino, con lesiones tratadas Wagner II con prevalencia de la diabetes tipo 2, con localización del grupo artejo, se les administró hasta 5 dosis de tratamiento, miembro inferior izquierdo el más afectado, el ardor es más relevante, el 89,48% de los pacientes tuvieron cierre total.

**Conclusión:** En el contexto de la práctica clínica habitual, y la evolución de los pacientes tratados con Heberprot-P® este continúa siendo un medicamento seguro y efectivo en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, mediante la integración de este a estrategia de prevención para disminuir los factores de riesgo modificables en pacientes diabéticos.

**Palabras clave:** Diabetes; Heberprot-p; pie diabético

#### **Abstract**

**Introduction:** Diabetes Mellitus is one of the most common chronic diseases, 50% of nontraumatic lower limb amputations occur in diabetic patients, 85 % of these amputations are preceded by a diabetic foot injury.

**Objective:** To describe the results of the use of Heberprot-P in diabetic foot ulcers.

**Methods:** A descriptive - transversal study was carried out at the Policlínico Ramón López Peña in Santiago de Cuba. January - December 2015. The universe consisted of 19 patients who came to the consultation, were diagnosed with diabetic foot ulcer, were administered (intralesional Heberprot-P). The variables were taken into account: sex, age, type of diabetes, classification of injuries according to Wargner, treatment dose, affected limb and location, adverse reactions and outcome of treatment.

**Results:** Ages between 50 and 59 years of the female sex predominated, with treated lesions Wagner II with prevalence of type 2 diabetes, with location of the artejo group, they were given up to 5 doses of treatment, Left lower limb the most affected, burning is more relevant, 89,48% of patients had total closure.

**Conclusion:** In the context of habitual clinical practice, and the evolution of patients treated with

Heberprot-P® this remains a safe and effective medication in the treatment of diabetic foot ulcers, by integrating this prevention strategy to reduce modifiable risk factors in diabetic patients.

Keywords: Diabetes; Heberprot-p; diabetic foot

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus, es una de las enfermedades crónicas más comunes, en el mundo occidental oscila entre el 5 y el 7 % de la población, estimándose que en el año 2025 habrá trescientos millones de personas con diabetes en el mundo.<sup>1</sup> Aunque solo un 3 % de la población mundial está diagnosticada de diabetes, más del 50 % de las amputaciones no traumáticas de la extremidad inferior ocurren en enfermos diabéticos y el 85 % de estas amputaciones viene precedido de una lesión del pie diabético.<sup>2,3</sup>

La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus son inicialmente tratados en el primer nivel de atención siendo una enfermedad crónica que aparece cuando el cuerpo no puede producir suficiente insulina o no puede usar la insulina eficazmente.

La Diabetes Mellitus (DM) tiene una prevalencia estimada en España entre dos millones y dos millones trescientos mil enfermos diabéticos lo que significa el 2,8% y en el 3,9% de ella, la DM Tipo I corresponde al 10%; otros datos que toman en consideración la DM conocida y no conocida en personas con edad superior a los 30 años, sitúan esta prevalencia en el 10,5%. En los Estados Unidos se estima que existían en 1995, 16 millones de personas diabéticas, de ellas, cerca de la mitad no diagnosticadas, siendo 800.000 de Tipo I.

Es conocido que el 15 % de los diabéticos presentan úlceras en algún momento de su vida, sin embargo, otros autores plantean que este porcentaje pudiera llegar hasta el 20 %.<sup>4</sup> Cabe señalar que aunque solo el 3 % de la población mundial está diagnosticada de DM, más del 50 % de las amputaciones no traumáticas de la extremidad inferior ocurren en los enfermos diabéticos y el 85 % de estas amputaciones vienen precedidas por una lesión en el pie. Se reporta además, que el 50 % de los pacientes amputados necesita una nueva amputación en el transcurso de los siguientes 5 años.<sup>5, 6</sup> Un tercio de los diabéticos que han precisado una amputación mayor, pierden la extremidad contralateral. A pesar de estas elevadas cifras, únicamente uno de cada cinco diabéticos amputados llega a usar prótesis.

Se define el Pie Diabético (PD) como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglicemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, produce lesión y /o ulceración del pie.

Los signos y síntomas clínicos que configuran el Pie Diabético (PD), tienen una prevalencia entre el 8% y el 13%, pudiéndose establecer relación causal estadísticamente significativa con las variables DM Tipo I, su tiempo evolutivo y el sexo masculino.<sup>7</sup>

El pie diabético afecta al 15 % de los pacientes en algún momento de la evolución de su enfermedad y origina frecuentes ingresos hospitalarios, el 70% de las amputaciones no traumáticas son por esta causa. Se ha demostrado que una prevención adecuada de lesiones como el pie del diabético, así como un tratamiento adecuado puede reducir la tasa de amputación entre un 50 y 85%.<sup>8</sup> El 69% de los enfermos diabéticos que generan uno o más ingresos hospitalarios por clínica de PD, presentan macroangiopatía objetiva, y el 50% de los mismos precisará al menos un ingreso hospitalario por patología a nivel del pie.

Las complicaciones no resueltas a este nivel ocasionan, en los EEUU, 60.000 amputaciones por año. La incidencia acumulativa de amputaciones en la DM Tipo I con una edad inferior a los 30 años y evolución superior a los 10 años, es ya del 5,4%, situándose en el 7,3% a partir de los treinta. Seguimientos de más de 25 años, elevan el riesgo acumulativo al 11%.<sup>7</sup>

Una solución eficaz lo constituye el Heberprot-P®, fármaco producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en La Habana, institución perteneciente al polo científico del oeste de la capital del

país. Este producto cuenta, hasta el momento, con una probada efectividad, lo que establece nuevas posibilidades en el tratamiento de esta entidad, aspecto que favorece la calidad de vida de estos pacientes.<sup>9,10</sup> El Heberprot-P®, es un medicamento novedoso y único previsto para la terapia de la úlcera del pie diabético (UPD) basado en el factor de crecimiento humano recombinante (FCHrec.), mediante infiltración intralesional directamente en el sitio de la herida. La terapia con este producto llena el espacio de una necesidad médica no satisfecha para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético.

Con ello se brinda una solución real y efectiva a una problemática clínico-social. En lo económico, permitirá un ahorro sustancial de recursos a los sistemas sanitarios al reducir significativamente el tiempo de cicatrización y por consiguiente el riesgo de amputación, cuyos costes pueden llegar hasta el orden de los 60. 000 USD en países industrializados, por estadía hospitalaria, cirugía, medicamentos concomitantes y servicios de rehabilitación post-hospitalarios, además de otros no menos importantes (indirectos) que se definen como el valor de productividad perdido y de calidad de vida de aquellos discapacitados para el trabajo o que mueren prematuramente, como resultado del daño asociado a sus extremidades inferiores.

En el anuario estadístico de salud 2015 la prevalencia de pacientes diabéticos se comportó en 45,2% por cada 1000 habitantes en el país. La provincia Santiago de Cuba en un 67,3 % perteneciente al sexo femenino y 43.7% al masculino. Cabe señalar que nuestra área tubo un compartimiento similar en cuanto a la prevalencia de sexo femenino 78,8% y el masculino 59,7% .<sup>11</sup>

El Ministerio de Salud Pública de Cuba desarrolla un Programa Integral para la atención al paciente diabético destinado a reducir la tasa de mortalidad por diabetes. Para ello, se apoya en los centros existentes en el país para la atención a este padecimiento y en el Programa del médico y la enfermera de la familia. La estrategia esencial radica en la pesquisa y el diagnóstico temprano de la enfermedad de manera que el enfermo reciba la educación sanitaria y el tratamiento oportuno necesario para asegurar el control metabólico e impedir a tiempo las complicaciones graves de esta enfermedad, por lo que motivamos a realizar el presente estudio con el objetivo de describir los resultados del uso del Heberprot- P en las úlceras del pie diabético.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo - transversal en el Policlínico docente Ramón López Peña de Santiago de Cuba en el periodo de Enero - Diciembre 2015. El universo estuvo constituido por la totalidad 19 pacientes que acudieron a la consulta y fueron diagnosticados con úlcera del Pie Diabético los cuales se le administró factor de crecimiento epidérmico intralesional (Heberprot-P). Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, antecedentes patológicos, tipo de diabetes, clasificación de las lesiones según Wargner, localización de la lesión según miembro afectado, dosis de tratamiento ,principales reacciones adversas y desenlace del tratamiento .

Para el desenlace del tratamiento se tomó en cuenta:

Cierre Parcial: Paciente diabético que se le aplicó tratamiento, aún lesión sin cerrar.

Cierre total: Paciente diabético que se le aplico tratamiento hay presencia de tejido de granulación y cierre total de la lesión.

Para la obtención de la información se confeccionó una planilla de recolección de datos generales.

De procesamiento de la información:La información se procesó de forma computarizada, mediante el Sistema SPSS versión 11. 5, se utilizó el porcentaje como medida resumen y se elaboraron cuadros de contingencia simples y de doble entrada. La información se procesó a través de técnicas de estadística descriptiva. Se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas (números absolutos y porcentajes) A todos los pacientes se les pidió su consentimiento informado y se respetó la identidad de cada caso, además se articularon las necesidades sociales, políticas, científicas, principios éticos y bioéticos para brindar una atención humanista y de responsabilidad legal.

Se explicó al paciente el procedimiento a realizar, ventajas, desventajas, reacciones adversas, los derechos y deberes de pacientes y familiares.

### RESULTADOS

Al analizar la distribución de los pacientes según sexo se observa que predomina el sexo femenino con 10 para un 52,60%, las edades comprendidas entre 50 y 59 años con 7 casos para 36,83 %.

Tabla: 1 Distribución porcentual según edad y sexo. Policlínico Ramón López Peña. Enero –diciembre 2015.

Edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No	%
	No	%	No	%		
40- 39	3	15,78	2	10,52	5	26,30
50 – 59	3	15,78	4	21,05	7	36,83
60 – 69	3	15,78	3	15,78	6	31,56
70 y más	1	5,26	0	0	1	5,26
Total	10	52,60	9	47,40	19	100

Fuente: Bases de datos de la consulta de Heberprot-p.\*

La tabla 2 muestra los antecedentes patológicos personales más significativos de cada paciente, donde predominan los pacientes hipertensos del sexo masculino con 15 casos para el 78,94%.

Tabla 2: Antecedentes patológicos personales

A.P.P	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No	%
	No	%	No	%		
Hipertensión Arterial	7	36,84	8	42,10	15	78,94
Cardiopatía Isquémica	5	26,31	3	15,78	8	42,10
Asmático	2	10,52	1	5,26	3	15,78

Nótese en la tabla 3 la localización de la lesión según miembro afectado destacándose como lesión afectada el grueso artejo con 7 pacientes para un 36,83%, y el miembro inferior izquierdo el de mayor predominio de las lesiones con 13 pacientes para un 68,39%.

Tabla 3 Localización de la lesión según miembro afectado

Localización	Miembro Afectado				Total	
	MII		MID		No	%
	No	%	No	%		
Calcáneo	2	10,52	1	5,26	3	15,78
Grueso artejo	5	26,31	2	10,52	7	36,83
Grueso y 2do artejo (Desarticulación)	3	15,78	1	5,26	4	21,04
4to y 5to artejo (Desarticulación)	1	5,26	1	5,26	2	10,52
Borde interno del pie	1	5,26	0	0,00	1	5,26
Cara lateral externa de la pierna	1	5,26	0	0,00	1	5,26
Cabeza 1er metatarsiano	0	0,00	1	5,26	1	5,26
Total	13	68,39	6	31,61	19	100

En la tabla 4 se muestra las lesiones según grado de Wagner y tipos de diabetes, según muestra de estudio un predomina el Wagner 2 con 7 pacientes para un 36,84%. Es de señalar que los 7 pacientes con Wagner 3 fueron captados en pesquisa activa para un 36,9% y la diabetes mellitus tipo 2 prevalece con 10 pacientes para 52,60%

Según dosis aplicada a los pacientes con el medicamento tabla 5 la mayoría recibieron de 1 a 5 dosis de tratamiento para un 31,57%, el bulbo de 0.025mcg fue el más empleado según presentación en 15 pacientes para un 78,96% y solamente 2 pacientes se le aplicó más de 26 dosis .

Tabla 4: Clasificación de las lesiones según los grados de Wagner y tipos de diabetes

Grado de Wagner	Diabetes				Total	
	TIPO 1		TIPO 2		No	%
	No	%	No	%		
Wagner 1	3	15,78	2	10,52	5	26,31
Wagner 2	3	15,78	4	21,04	7	36,84
Wagner 3	3	15,78	4	21,04	7	36,84
Total	9	47,40	10	52,60	19	100

Las principales reacciones adversas que tuvieron estos pacientes durante la aplicación del tratamiento se refleja en la tabla 6, donde el ardor es más relevante en 14 pacientes, para un total 73,68%

En la tabla 7 se refleja la respuesta terapéutica de los pacientes tratados con Heberprot- P donde apreciamos que 17 pacientes tuvieron un cierre total para un 89,48% y solamente 2 un cierre parcial para un 10,52% aunque en la actualidad se emplea el bulbo de 0.075mcg en nuestra casuística del periodo de estudio se empleaba por el programa de 0.025mcg.

Tabla 7: Desenlace y presentación del medicamento

Desenlace	Presentación					
	0.25 mg		0.75 mg		Total	
	No	%	No	%	No	%
Cierre parcial	2	10,52	0	0,00	2	10,52
Cierre total	15	78,94	2	10,52	17	89,48
Total	17	89,48	2	10,52	19	100

## DISCUSIÓN

El pie diabético es el resultado de la interacción de factores sistémicos o predisponentes, como la neuropatía, la macroangiopatía y la microangiopatía, sobre los que actúan factores externos ambientales o desencadenantes como el modo de vida, la higiene local, el calzado inadecuado u otros. Ambos, predisponentes y desencadenantes, unidos a los agravantes como la infección, no solo propician la aparición de callosidades y úlceras, sino que contribuyen a su desarrollo y perpetuación.<sup>13</sup>

El comportamiento de las variables sexo y edad en este estudio fue similar a los resultados de la bibliografía consultada, aunque existió una mayor paridad en cuanto a la primera variable, al parecer condicionado por la características que presenta la población donde se realizó el estudio, con predominio masculino.<sup>12</sup>

Las estadísticas de salud de Cuba en el año 2011 muestran que la prevalencia de diabetes en el sexo femenino fue de 55, 8 contra 35, 7 por habitantes en hombres. En correspondencia, en este estudio el sexo femenino fue el más representado. Sin embargo, estos resultado contrastan con el obtenido por Hernández Rivero<sup>13</sup> quienes en el año 2009 reportaron mayor prevalencia de ulcera del pie diabético en el sexo masculino y refirieron que según otros autores, se puede establecer una relación causal estadísticamente significativa entre el pie diabético y el sexo masculino.. Otros autores reportan en sus estudios datos análogos a los encontrados en la presente investigación.<sup>15</sup>

García Herrera<sup>14</sup> y Fernández Montequín,<sup>15</sup> en un estudio sobre generalidades del pie diabético (PD) encontraron que el mismo fue más frecuente en el sexo femenino y en los pacientes mayores de 60 años. Sin embargo, en otros estudios realizados por el mismo autor en los años 2007 y 2009, se detectó que el sexo masculino fue el más frecuente; resultado similar al obtenido por Franco Pérez,<sup>16</sup> en su estudio sobre

evolución de las amputaciones de dedos abiertas y cerradas en el PD donde halló que el sexo masculino fue el predominante.

Los factores que desencadenan dichas enfermedades antes mencionada, en su gran mayoría, son modificables, y ello indica la necesidad de trabajar en su prevención en etapas tempranas en el nivel de atención primaria de salud para reducir las complicaciones que conllevan las amputaciones por estas causas.

La DM constituye un factor de riesgo elevado para la aparición de enfermedades como la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica <sup>4</sup> que, en orden de frecuencia, son precisamente los antecedentes que se recogen con más frecuencia en la literatura revisada. <sup>17</sup>

A pesar de la sistematización en los últimos años del diagnóstico y tratamiento del pie diabético, las infecciones continúan constituyendo un riesgo para la pérdida de la extremidad. Las complicaciones vasculares de miembros inferiores influyen de forma negativa en la calidad de vida y en la autoestima de los enfermos que padecen DM, ya que el pie diabético, una forma de estas, provoca la amputación de un miembro inferior, aunque es bueno agregar que todos los problemas relacionados con el pie diabético pueden ser prevenidos mediante la combinación de buenos cuidados podológicos y una educación adecuada. <sup>20</sup>

Las lesiones que el enfermo diabético puede llegar a desarrollar en sus extremidades inferiores a lo largo del período evolutivo de la enfermedad, constituyen, sin ningún tipo de discusión, uno de los problemas asistenciales más graves tanto desde el punto de vista personal, familiar y sociosanitario, no obstante esta grave situación, las complicaciones que tienen su origen en el pie diabético han acreditado amplias y reales posibilidades de reducirse en aquellos ámbitos sanitarios en que se han desarrollado y aplicado con rigor las pautas de prevención.

Los resultados encontrados coinciden con lo referido en la literatura consultada. un estudio realizado plantea que la prevalencia, tanto de la DM tipo 1 como de la DM tipo 2, aumentan en todo el mundo y estiman que la tipo 2 incrementa con más rapidez en el futuro a causa de la obesidad creciente y la reducción de la actividad física. <sup>18</sup>

Con relación a la caracterización del grupo muestral, la diabetes tipo 2 fue la más prevalencia, coincidiendo con la literatura sobre el tema. El sexo masculino fue el más representado, como se reporta en otros estudios sobre Heberprot-P, en este sentido, hay autores que refieren que se puede establecer relación causal estadísticamente significativa entre el pie diabético y el sexo masculino. <sup>21</sup>

Realizar la evaluación del grado de infección que presenta las lesiones, orienta acerca de la conducta y el uso del Heberprot P. Se usó la clasificación ofrecida por Wagner, la cual se indicó para registrar el medicamento (Heberprot- P), por ser más práctica y de fácil comprensión.

La cantidad de dosis administradas en esta serie coincide con las de otros autores. Rivero F, <sup>20,19</sup> en las experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado de Zulia, obtuvo como resultado un uso promedio de 14 dosis en los pacientes tratados.

Por otra parte, se observó correspondencia entre la gravedad de la lesión y el número de dosis utilizadas de Heberprot-P®, lo que refuerza la teoría de que la prevención en el paciente afectado de pie diabético continúa manifestándose como un pilar imprescindible en el tratamiento de estas enfermedades

Se puede plantear que estas, no pusieron en peligro la vida de los pacientes, las mismas mejoraron sin uso de otros medicamentos; no existiendo abandono a la terapéutica, por lo que hubo un balance positivo en cuanto a riesgo beneficio.

Existe una vasta experiencia clínica con el uso del Heberprot-P® en la úlcera del pie diabético, con resultados abrumadores en relación con el cierre de las lesiones, lo que aleja de la población diabética la consecuencia más temida del pie diabético: la amputación de una porción o de la totalidad de la extremidad

En el contexto de la práctica clínica habitual, y la evolución de los pacientes tratados con Heberprot-P® llegamos a la conclusión que este continúa siendo un medicamento seguro y efectivo en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, su utilización no debe verse como una terapia aislada, sino dentro de una estrategia de prevención diseñada a disminuir el efecto de los factores de riesgo modificables en pacientes diabéticos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- Quirantes Hernández A, López Granja L, Curbelo Serrano V, Montano Luna JA, Machado Leyva P, Quirantes Moreno A. La calidad de la vida del paciente diabético. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2000 Feb [citado 2016 Jul 08] ; 16( 1 ): 50-56. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252000000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000100009&lng=es).
- 2- Wilson DJ. Amputation and the diabetic foot: learning from a case study. British Journal of Community Nursing. 2005; 10(12 Suppl)18-24.
- 3- Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, Schneider JS, Boulton AJ. Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. Plast Reconstr Surg. 2006;117(Suppl 7):193-209.
- 4- Vuolo J. Why people with diabetes suffer foot ulceration? Nurs Times. 2007;103(15):44-6.
- 5- Álvarez Duarte H, Hernández Carretero J, Arpajón Peña Y, Gálvez Valcárcel JR, Reynaldo Concepción D, Jay Carbonell VG. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [revista en Internet]. 2014 [citado 2016 julio 8]; 15(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15\\_1\\_14/ang03114.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15_1_14/ang03114.htm)
- 6- Consenso de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular Española sobre el Pie Diabético, 2005.
- 7- Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Berendt AR, Cavanagh PR, Bus SA, Peters EJ, et al. Un-resolved issues in the management of ulcers of the foot in diabetes. Diabet Med. 2008;25(12):1380-9.
- 8- 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.
- 9- Fernández Montequín J, Santiesteban L. Experiencias en el uso del Heberprot-P en Venezuela. Reportes de casos del hospital Carlos Arvelo, Caracas. Infiltración del factor de crecimiento epidérmico. Un tratamiento eficaz para la úlcera del pie diabético. La Habana: Editorial Elfos Scientiae; 2009.
- 10- Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico 2015. Disponible en: [http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario\\_2015\\_electronico-1.pdf](http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf)
- 11- Vejerano P, Rivero F, Travieso R, González L. Morbilidad y mortalidad por pie diabético en nuestro servicio. Rev Cubana Endocrinol. 1990;1(2):142-7
- 12- Hernández Rivero MJ, Llanes Barrios JA, Acosta Lopera DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. Rev Cubana Ang Cirug Vasc [Internet]. 2009 [citado 20 Nov 2012];10(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10\\_1\\_09/ang02109.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang02109.htm)
- 13- García Herrera AL. Comportamiento de la diabetes mellitus y pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa del diabético. Rev Méd Electrón. 2007 [citado 7 Feb 2012];29(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano2007/vol5%202007/tema02.htm>
- 14- García Herrera AL, Fernández Montequín J, editores. Generalidades del pie diabético. En: editores. El pie diabético. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1-27.

- 15- Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-González G, López Mola E, Galán-Naranjo K, Ramírez-Navas M, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *IntWound J.* 2009;6(1):67-72.
- 16- Franco Pérez N, Valdés Pérez C, Llanes Barrios JA, Reynaldo Concepción D, Pérez Leonard D. Las amputaciones de dedos abiertas y cerradas: su evolución en el pie diabético. *Rev Cubana AngCirVasc.* 2010;11(1):12-23. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol11\\_01\\_10/ang10110.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol11_01_10/ang10110.pdf)
- 17- Sun JH, Tsai JS. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Res ClinPract.* 2012;95(3):358-63.
- 18- Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ. Prevalence of diabetes, diabetic foot ulcer, and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points#1. *Data Points Publication Series* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [citado 12 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63602>
- 19- Pinzur MS, Slovenkai MP, Trepman E, Shields NN. Guidelines for diabetic foot care: Recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. *FootAnkleInt.* 2005;26(1):113-19.
- 20- Rivero Fernández F. Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela. *BiotecnolApl* [Internet]. Abr-Jun 2010 [citado 12 Mar 2016];27(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1027-28522010000200004&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1027-28522010000200004&script=sci_arttext)
- 21- Gallardo PV, Zangronis L, Hernández L. Perfil epidemiológico del pie diabético. *Angiología.* [serie en internet]. 2004 enero-diciembre [Citado 7 ago 2006]; 5(1):[aprox. 3p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5\\_1\\_04/ang16104.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5_1_04/ang16104.htm)