

ARTÍCULO ORIGINAL

Complicación que se presenta en los pacientes al tratamiento con heberprot-p en un área de salud

Dra. Perla María Trujillo Pedroza, Lic. Maité George Arse, Dr. Justo Ricardo Ortega Sánchez

Policlínico “Manuel Piti Fajardo”, Santo Domingo, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Introducción: la diabetes es considerada una epidemia en el mundo. El pie diabético constituye un serio problema de salud en Cuba. El heberprot-p es un novedoso medicamento que puede solucionar una necesidad médica no cubierta a nivel mundial. **Objetivo:** determinar la complicación que se presentó durante la terapia con heberprot-p. **Método:** se realizó en el “Policlínico Manuel Piti Fajardo” de Santo Domingo entre enero de 2012 y diciembre de 2015 un estudio descriptivo de corte longitudinal a los 108 pacientes tratados con heberprot-p, la muestra estuvo conformada por los 14 que tuvieron una evolución no satisfactoria. La información se obtuvo por el método de encuesta y a través de la revisión de las historias clínicas y de las tarjetas de registro de tratamiento. **Resultados:** de la población estudio el 87% de los pacientes que llevaron tratamiento con heberprot-p tuvieron una evolución satisfactoria; de los pacientes con evolución no satisfactoria la principal complicación fue la infección local (100%); el 64,3% eran del sexo masculino y el 78,6% tenía edad mayor de 60 años, el 64,3% tenían más de 10 años de evolución de la diabetes y los factores de riesgo de mayor prevalencia fueron la hiperglucemia, el sobrepeso y la obesidad (o ambos), seguidos de la dislipidemia y la depresión, respectivamente. **Conclusiones:** se determinó que la infección local fue la complicación más frecuente y la hiperglucemia el principal factor de riesgo.

Palabras clave: diabetes mellitus; heberprot-p; sepsis; factores de riesgo

ABSTRACT

Introduction: diabetes is considered an epidemic in the world. Diabetic foot is a serious health problem in Cuba. Heberprot-p is a novel drug that can solve a medical need not covered worldwide. **Objective:** to determine the complication that occurred during therapy with heberprot-p. **Method:** a descriptive longitudinal study was performed in 108 patients treated with heberprot-p in “Manuel Piti Fajardo” Polyclinic in Santo Domingo between January 2012 and December 2015, the sample consisted of 14 patients who had a non-satisfactory evolution. The information was obtained by the survey method and through the review of medical records and treatment registration cards. **Results:** 87% of the patients who received heberprot-p treatment had a satisfactory outcome; of patients with unsatisfactory outcome the main complication was local infection (100%); 64,3% were males and 78,6% were older than 60 years, 64,3% had more than 10 years of diabetes and the most prevalent risk factors were hyperglycemia, overweight and obesity (or both), followed by dyslipidemia and depression, respectively. **Conclusions:** it was determined that local infection was the most frequent complication and hyperglycemia was the main risk factor.

Key words: diabetes mellitus; heberprot-p; sepsis; risk factor

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) en el mundo, a pesar de existir variaciones entre las poblaciones de los diferentes países, se incrementa de forma dramática, en especial en los países en vías de desarrollo.^{1,2}

Este comportamiento epidémico probablemente se deba a la interacción de la predisposición genética y de los factores ambientales, sobre todo, a los cambios de hábitos de vida, a una mayor disponibilidad de dietas hipercalóricas y al envejecimiento de la población.³

La DM, como un síndrome clínico metabólico heterogéneo, está integrada por muchos subtipos diversos. Un subgrupo bien caracterizado y de mayor prevalencia en la población adulta es la diabetes mellitus 2 (DM 2), en la que la susceptibilidad poligénica está fuertemente relacionada con factores ambientales variados; la DM 2 representa aproximadamente el 90-95% de la población diabética.⁴

El pie diabético constituye un serio problema de salud en Cuba y en el mundo. Las lesiones que se derivan de esta afección llevan a mutilaciones de estos enfermos por amputaciones.⁵

En este contexto surge el heberprot-p como un novedoso medicamento que ha venido a solucionar una necesidad médica no cubierta a nivel mundial y que ha llegado para cambiar paradigmas que llevan a la reducción de los riesgos de una amputación.⁶

La atención primaria de salud (APS) se caracteriza por la cercanía de los servicios al paciente y porque se forma un mayor vínculo en la relación médico paciente, lo que facilita la detección de factores relacionados a estilos de vida que pudieran influir negativamente en el proceso de curación de los pacientes que reciben tratamiento con heberprot-p.

El poder aplicar este fármaco en las úlceras de bajo grado para evitar sus consecuencias fue lo que motivó la realización del presente estudio que tiene el objetivo de determinar la complicación que se presentó en los pacientes durante la terapia con heberprot-p en el Área de Salud de Santo Domingo desde enero de 2012 a diciembre de 2015.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte longitudinal a los pacientes que llevaron tratamiento con heberprot-p en la Consulta multidisciplinaria de atención integral al diabético del Área de Salud que atiende el Policlínico Docente "Manuel Piti Fajardo" del Municipio Santo Domingo, de la Provincia de Villa Clara, en el período comprendido desde enero de 2012 a diciembre de 2015.

La población de estudio fueron los 108 pacientes que llevaron tratamiento con heberprot-p en el período que se analizó. La muestra quedó conformada por 14 pacientes que tuvieron una evolución no satisfactoria al tratamiento con heberprot-p y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de inclusión: pacientes diabéticos que llevaron tratamiento con heberprot-p por diagnóstico de pie diabético, que tuvieran historias clínicas individuales de buena calidad y letra legible, que contaran con todas las

variables necesarias para el análisis y que tuvieran una edad igual o mayor de 18 años.

- Criterios de exclusión: pacientes que llevaron tratamiento con heberprot-p en el período que se analiza y no deseen participar, que abandonaron el tratamiento o que se mudaron fuera del área de Santo Domingo o fallecieron y los que padecen enfermedades asociadas descompensadas.

La información se obtuvo por el método de encuesta y a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, así como de las tarjetas de registro de tratamiento.

La información se procesó de forma computadorizada, se realizaron tablas de vaciamiento para su organización, se utilizaron los procesadores de datos Excel y SPSS y se determinaron frecuencias absolutas (número de casos) y relativas (por cientos).

Se cumplió con las exigencias éticas de las investigaciones en salud. Para lo que se aplicó el consentimiento informado y se respetaron los siguientes principios: beneficencia y no maleficencia; autonomía y justicia.

Modo de administración: a todos los pacientes incluidos en el estudio se les administró heberprot-p (factor de crecimiento epidérmico humano recombinante) a razón de 75ug, diluido en 5ml de agua para inyección, tres veces por semana, por vía perilesional e intralesional. Se cumplieron todas las recomendaciones para su uso, la manipulación, la eliminación y las condiciones de almacenamiento recomendadas por el fabricante (Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Ciudad de La Habana, Cuba). Las administraciones se mantuvieron hasta que se logró la granulación completa de la lesión o se alcanzó un máximo de ocho semanas de tratamiento.

Fueron tratadas las siguientes variables: la edad, el sexo, el tipo, el tiempo de evolución de la DM, los factores de riesgo, el tipo de lesión, las complicaciones y la evolución al tratamiento.

Definición conceptual de variables independientes:

- Evolución satisfactoria: logro de granulación en el 80% o más de la lesión.
- Evolución no satisfactoria: paciente que al completar un ciclo entero de tratamiento no ha logrado la granulación del 80% o más de la lesión o tiene que suspender el tratamiento por una complicación.
- Infección local: complicación séptica en la lesión durante el período de tiempo en el que el paciente recibe tratamiento con heberprot-p y que puede depender o no del cumplimiento de todas las recomendaciones para el uso del medicamento.

RESULTADOS

La edad y el sexo de los pacientes que tuvieron una evolución no satisfactoria (tabla 1) se vieron representadas en un 78,6% de los que tenían más de 60 años, con un predominio del sexo masculino (64,3%).

Tabla 1. La edad y el sexo de los pacientes con evolución no satisfactoria

Edad	Sexo				Total	
	M	%	F	%	No.	%
<30 años	0	0,00	0	00,0	0	0,00
30-60 años	2	14,3	1	7,10	3	21,4
>60 años	7	50,0	4	28,6	11	78,6
Total	9	64,3	5	35,7	14	100

Fuente: historias clínicas

En cuanto a la relación entre el tiempo de evolución de la DM y el tipo de diabetes (tabla 2) resultó que el 100% de los pacientes con evolución no satisfactoria tenían DM tipo 2 y el 64,3% más de 10 años de evolución de la enfermedad.

Tabla 2. Caracterización de la diabetes mellitus según el tipo y el tiempo de evolución en pacientes con evolución no satisfactoria

Tiempo evolución DM	Tipo DM			
	1	%	2	%
<cinco años	-	-	-	-
De cinco a 10 años	-	-	5	35,7
>10 años	-	-	9	64,3
Total	-	-	14	100

Fuente: historias clínicas y encuesta

Se distribuyen en la tabla 3 los factores de riesgo en pacientes con evolución no satisfactoria durante el tratamiento con heberprot-p. El 92,9% presentó hiperglucemias, así como sobrepeso y obesidad, el 85,7% dislipidemia y un 78,5% depresión.

Tabla 3. Factores de riesgo en pacientes con evolución no satisfactoria durante el tratamiento

Factores de riesgo	No. de pacientes	%
Hiperglucemias	13	92,9
Sobrepeso u obeso	13	92,9
Mala higiene	9	64,3
Tabaquismo	5	35,7
Dislipidemia	12	85,7
Alcoholismo	5	35,7
Depresión	11	78,5
Vida inadecuada	10	71,4

Fuente: historias clínicas y encuesta

Se muestra en la tabla 4 que el 78,6% de los pacientes con evolución no satisfactoria presentaban pie diabético neuroinfeccioso y el 57,2% úlceras grado II.

Tabla 4. Tipo de pie diabético y tipo de lesión que presentaron los pacientes con evolución no satisfactoria

Tipo pie diabético (Mc Cook)	Tipo de lesión (Wagner)										Total	%
	I	%	II	%	III	%	IV	%	V	%		
Isquémico	0	0,00	2	14,3	1	7,10	-	-	-	-	3	21,4
Neuroinfeccioso	1	7,10	6	42,9	2	14,3	2	14,3	-	-	11	78,6
Total	1	7,10	8	57,2	3	21,4	2	14,3	-	-	14	100

Fuente: historias clínicas y tarjeta de registro del tratamiento

En relación a la principal complicación que presentaron los pacientes con evolución no satisfactoria (al tomar como referencia la infección local, la anafilaxia y la gangrena) se determinó que el 100% presentó infección local. El 87% de los pacientes tuvieron una evolución satisfactoria al tratamiento con heberprot-p. El año 2015 fue el de mejores resultados: 37 pacientes incluidos y un 31,4% con evolución satisfactoria; solo un 13% del total de pacientes tuvo evolución no satisfactoria (tabla 5).

Tabla 5. Evolución de los pacientes que recibieron tratamiento con heberprot-p

Evolución	Distribución por años								Total Según evolución	%
	2012		2013		2014		2015			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Satisfactoria	18	16,6	22	20,3	20	18,5	34	31,4	94	87
No satisfactoria	2	1,80	5	4,60	4	3,70	3	2,70	14	13
Total por año	20	18,4	27	24,9	24	22,2	37	34,1	108	100

Fuente: historias clínicas y tarjeta de registro del tratamiento

DISCUSIÓN

En la muestra de pacientes con evolución no satisfactoria resultaron mayoría los que tenían una edad superior a 60 años y un tiempo de evolución de la DM mayor a los 10 años. En estudios realizados por Fernández-Montequín se demuestra que mientras mayor edad y mayor tiempo de diabetes aumenta el riesgo de presentarse lesiones y, por supuesto, de amputaciones.⁶ Rivero F⁷ notó, en su investigación en el Estado Zulia, en la República Bolivariana de Venezuela, en el año 2010, que la alta incidencia de lesiones complejas en este grupo de edades se relaciona a una subvaloración de esta enfermedad, a no acudir a tiempo a la consulta y a esperar, en muchas ocasiones, con tratamientos insuficientes, todo sobre la base de las severas alteraciones en los mecanismos de defensa celular y humoral.

En este estudio son los pacientes del sexo masculino los que conformaron mayoría; sin embargo, los resultados arrojados por Inglés Maury en 2012 sobre la terapéutica ambulatoria con heberprot-p en cinco Policlínicos del Municipio Guantánamo, de la Provincia de Guantánamo, resultó en un predominio del sexo femenino en un 58,3%.⁸

Según los criterios establecidos en el Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus² la DM 2 es la más frecuente de sus formas clínicas; se presenta en más del 90% de las personas diabéticas, suele iniciarse después de la cuarta década de la vida y su incidencia aumenta con la edad. El pie diabético es más frecuente en este tipo de diabetes, lo que coincide con los resultados de esta investigación.

Dentro de los principales factores de riesgo que estuvieron presentes en aquellos pacientes con evolución no satisfactoria al tratamiento se pudo determinar que un elevado por ciento presentaba hiperglucemia asociada a malos hábitos dietéticos que se traducían en sobrepeso u obesidad, seguida de dislipidemia y de depresión. Concepción DR y colaboradores, en su estudio Conducta práctica y paradigmas quirúrgicos que ha modificado el heberprot-p, del año 2012, plantean que el síndrome de pie diabético es el resultante de la interacción de factores sistémicos (angiopatía, neuropatía e infección) y ambientales (modo de

vida, higiene, calzado, etc.) que pueden favorecer la aparición, el desarrollo y la perpetuación (o ambas) de las lesiones. A partir de este concepto se aprecia que la hiperglucemia es el factor detonante de este gran síndrome que, a su vez, se convierte en un factor agravante que retrasa la cicatrización y conduce a la aparición de complicaciones.⁹ No se encontraron referencias en la bibliografía consultada que contradiga lo antes expuesto.

Entre los factores de riesgo de mayor proporción en este estudio se determinó que un 78,5% de pacientes con evolución no satisfactoria presentaron depresión asociada al tratamiento con heberprot-p, datos que se obtuvieron de la valoración psicológica realizada por el equipo multidisciplinario de la consulta integral al paciente diabético. En relación a las consecuencias clínicas de las alteraciones inmunes generadas por estrés Rondón Bernard refiere, en sus resultados sobre las variables psicosociales implicadas en el mantenimiento y el control de la diabetes mellitus, del Servicio de Psicología de Iztacala, México, en el año 2011, que son variadas, principalmente la desviación de la respuesta Th1 a Th2, que tiene profundo impacto en la susceptibilidad del organismo a infecciones, y plantea que hay crecientes evidencias acerca de la influencia de factores psicosociales con la aceleración en el progreso de la infección; los eventos negativos para el paciente son el estrés en general, los ambientes belicosos, la negación de su problema y la sensación de rechazo social, entre otros.¹⁰

En el trabajo de Osawa K se plantea que la hiperlipemia, como otro factor de riesgo de elevada prevalencia en la población diabética, causa daño endotelial tras el depósito de lípidos en la pared del vaso sanguíneo, con lo que se desencadena la formación de la placa de ateroma y aumenta el componente isquémico en las úlceras de pie diabético,¹¹ factor que se puso de manifiesto en esta investigación al haber un 85,7% de pacientes con evolución no satisfactoria que presentaban, además, dislipidemia.

En este estudio prevaleció el pie diabético neuroinfeccioso en aquellos pacientes con una evolución no satisfactoria al tratamiento con heberprot p. Según García Herrera A y Rodríguez Fernández R y colaboradores en su estudio El significado clínico del pie diabético en un análisis de diez años, de 2011, la neuropatía está implicada en la fisiopatología de la úlcera en el 80 y el 90% de los casos. Esta neuropatía afecta a las fibras nerviosas sensitivas, motoras y autonómicas y produce diversas manifestaciones a nivel del pie; como consecuencia, el paciente no puede advertir la lesión ni poner en marcha mecanismos de defensa para evitarla.⁵ En numerosos estudios realizados en Cuba y Venezuela, en los que se utiliza la clasificación del Profesor Mc Cook, se evidencia el predominio del pie neuroinfeccioso de manera similar a lo presentado en la muestra de la presente investigación.^{6,7}

Al trabajar en este estudio con los pacientes que presentaron una evolución no satisfactoria al tratamiento se considera necesario aclarar que, durante la terapia con heberprot-p, se pueden producir eventos adversos que están bien descritos en la literatura y que tienen un comportamiento similar al registrado por la farmacovigilancia activa en Cuba y se consideran leves, por lo que no han sido causa de abandono del tratamiento;⁸ por su parte las complicaciones son eventos que siempre justifican suspender el tratamiento, ya sea temporal o permanentemente. En el caso de esta investigación en particular se trataron solo las complicaciones.

El 100% de los pacientes con evolución no satisfactoria al tratamiento presentaron infección local como principal complicación. Es importante señalar que durante la terapia se tomaron todas las medidas de asepsia y antisepsia requeridas (las infiltraciones se realizaron después de efectuada la cura de las lesiones, se infiltraron primero las zonas más limpias de las lesiones, se cambió de aguja en los diferentes sitios de punción y las lesiones se cubrieron con un apósito de gasa discretamente humedecido con solución salina), lo que hizo pensar que existieron otros factores que pudieran haber influido en estos resultados.

En el ensayo clínico fase II para el desarrollo del heberprot-p realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", de Ciudad de La Habana, en 2007, se incluyeron 20 pacientes; 16 presentaron algún evento adverso y el 30% presentó infección local.⁶

Se plantea que la infección debe ser diagnosticada y tratada precozmente y que el diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, los marcadores hematológicos y bioquímicos, el cultivo bacteriológico y el estudio radiológico para detectar osteomielitis.¹²

Al comparar los resultados obtenidos con otras investigaciones se observa un comportamiento similar en cuanto al índice de efectividad al tratamiento con heberprot-p. En un estudio realizado por el Doctor Gonzales Benavidez, del Servicio de Angiología del Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el año 2012, se apreció una efectividad total del 75,2% del tratamiento; solo hubo un 3% de amputaciones mayores como resultado final¹³ (lo que está por debajo de la media en Cuba).¹⁴ Por su parte Inglés Maury, en su estudio acerca de la terapia ambulatoria con heberprot-p en cinco Policlínicos del Municipio Guantánamo, hace referencia a los buenos resultados y la disminución significativa de las amputaciones después de la aplicación de modelos integrales de atención del pie diabético.⁸

Es importante señalar que los buenos resultados en el Programa Integral al pie diabético, en particular el uso del heberprot-p en la APS, son parte de un proceso que se ha consolidado con el transcurso de los años; los diferentes diplomados, cursos de capacitación y actualización y adiestramientos en procedimientos quirúrgicos que se han implementado, en particular en esta área de salud, han favorecido la capacitación de profesionales más preparados y competentes.

Los pacientes han adquirido una cultura de cuidarse los pies y de la importancia del adecuado control metabólico de la DM para lograr una evolución satisfactoria al tratamiento y evitar otras complicaciones crónicas de la enfermedad, todo favorecido por las acciones de promoción y prevención de salud que son llevadas a cabo por los diferentes promotores del programa que no solo se concentran en localizar a aquellos pacientes con úlceras de pie diabético sino en estratificar los pacientes diabéticos con pie de riesgo para actuar antes de que aparezca la lesión.

El resultado final es el logro de un 87% de pacientes con evolución satisfactoria, además se observa un progreso ascendente en cuanto a número de pacientes incluidos y sus resultados por año, lo que demuestra un intenso trabajo de pesquisa activa. De igual manera ha sido el comportamiento de pacientes incluidos en el programa a lo largo de nueve años en Cuba, que comenzó con

271 pacientes en 2007 hasta un total de 13 017 al finalizar 2015 y un nivel de cobertura a nivel de la APS del 77,6% al final de 2015.¹⁵

Los pacientes con evolución no satisfactoria son un grupo reducido y la infección local vino a ser la principal complicación, no se puede asegurar que el hecho de que casi la totalidad de estos pacientes haya presentado hiperglucemia, sobrepeso u obesidad, dislipidemia y depresión sean estos los factores que influyeron directamente en estos resultados, pero lo que sí es cierto y coincide con lo revisado en la literatura, es que los factores de riesgo de mayor frecuencia son, en su gran mayoría, modificables, lo que indica la necesidad de trabajar en su prevención en etapas temprana y a nivel de la APS para reducir los índices de amputación por esta enfermedad.

Del tratamiento con heberprot-p se obtuvieron buenos resultados. En los pacientes con evolución no satisfactoria la principal complicación fue la infección local, predominaron los de más de 60 años, con DM 2 y con más de 10 años de evolución de la enfermedad, así como el pie diabético neuroinfeccioso. Los factores de riesgo de mayor frecuencia en los pacientes con evolución no satisfactoria fueron la hiperglucemia, el sobrepeso y la obesidad, la dislipidemia y la depresión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres HO. Diabetes mellitus. Tipos y etapas de esta enfermedad. Controlar su diabetes. La Habana: Científico-Técnica; 2007.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2012 [citado 2 Sept 2016]; 35 Suppl 1: S64-S71. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S64
3. Bustillo Solano EE, Bustillo Madrigal EE, Pérez Francisco Y, Pérez Sosa R, Brito García A, González Iglesia A, et al. Prevalencia de la diabetes mellitus y de la glucemia alterada en ayunas en un área de la ciudad de Sancti Spíritus. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2013 [citado 2 Sept 2016]; 24(2): 107-124. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care [Internet]. 2012 [citado 2 Sept 2016]; 35(6): 1364-1379. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/35/6/1364>
5. García Herrera A, Rodríguez Fernández R, Peña Ruíz V, Rodríguez Hernández L, Acosta Cabadilla L, Febles Sanabria O, et al. El significado clínico del pie diabético en un análisis de diez años. Rev Cubana Ang Cir Vasc [Internet]. 2011 [citado 2 Sept 2016]; 12(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang08111.htm
6. Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, Mola EL, 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. Int Wound J [Internet]. 2009 [citado 12 Abr 2016]; 6(1): 67-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19291119>
7. Rivero FE. Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela. Biotecnol Apl [Internet]. 2010 [citado 5 Oct 2016]; 27(2): [aprox. 14 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200004
8. Inglés Maury NA, Pérez Inglés NA. Terapéutica ambulatoria con Heberprot-P en pacientes con úlceras de pie diabético. Rev Información Científica. 2014; 87(5).

9. Concepción DR, Álvarez Duarte H, Llanes Barrios JA, Valdés Pérez C, Franco Pérez N, Savigne Gutiérrez W. Conducta práctica y paradigmas quirúrgicos que ha modificado el Heberprot-P. Rev Cubana Ang Cir Vasc [Internet]. 2012 [citado 5 Oct 2016]; 13(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol13_2_12/ang08212.htm
10. Rondón Bernard JE. Variables psicosociales implicadas en el mantenimiento y control de la diabetes mellitus: aspectos conceptuales, investigaciones y hallazgos. Revista Electrónica de Psicología de Iztacala [Internet]. 2011 [citado 5 Oct 2016]; 14(2): 126-62. Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/repi/article/view/26030>
11. Osawa K, Miyoshi T, Koyama Y, Sato S, Akagi N, Morimitsu Y, et al. Differential association of visceral adipose tissue with coronary plaque characteristics in patients with and without diabetes mellitus. Cardiovas Diabetol [Internet]. 2014 [citado 17 Mar 2016]; 13: 61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24624968>
12. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. Clin Infect Dis. 2004; 39 Suppl 2: S83-6.
13. González Benavides C, Pérez Mederos LM, Peraltas Pérez G. Resultados de la utilización del heberprot-P®. Acta Méd Centro [Internet]. 2014 [citado 7 Feb 2016]; 8(4): 16-23. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/192/257>
14. Bakker K, Apelquist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2012 [citado 7 Feb 2016]; 28(Suppl 1): 225–231. Disponible en: <http://iwgdf.org/wp-content/uploads/2013/03/1-dmrr2253-no-1.pdf>
15. Raíces M. Resultados en Cuba del subprograma de atención integral al paciente con úlceras del pie diabético con el uso de Heberprot-P. Taller inicial. La Habana; 2016.

Recibido: 8-11-2016

Aprobado: 20-1-2017

Perla María Trujillo Pedroza. Policlínico “Manuel Piti Fajardo”. Juan Franco No. 1. Santo Domingo, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 53 000 Teléfono: (53)42403361 perlamariatp@infomed.sld.cu