

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados de la aplicación de Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético

Results of the application of Heberprot-P for the treatment of diabetic foot ulcer

Gloria Lara Calderín¹ Ana Teresa Fernández Vidal² Anabel Geroy Fernández³ Anays de la Caridad Núñez Herrera² Eduardo Milián Lara⁴

¹ Policlínico Área III, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

² Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

³ Policlínico Área II, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

⁴ Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:

Lara-Calderín G, Fernández--Vidal A, Geroy-Fernández A, Núñez-Herrera A, Milián-Lara E. Resultados de la aplicación de Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético. **Medisur** [revista en Internet]. 2019 [citado 2019 Nov 18]; 17(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3968>

Resumen

Fundamento: la diabetes mellitus es una enfermedad crónica. Una de sus complicaciones frecuentes es el pie diabético, para cuyo tratamiento se utiliza el Heberprot-P.

Objetivo: describir los resultados de la aplicación de Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético.

Métodos: estudio descriptivo prospectivo realizado en la Consulta de Atención al Diabético, durante el periodo de abril 2009 a abril 2016. La muestra estuvo conformada por los 41 pacientes con úlcera de pie diabético mayores de 20 años, a los cuales se les ha aplicado el tratamiento con Heberprot-P. Se analizó: edad, enfermedades asociadas, años de evolución de la enfermedad, dosis del medicamento y cicatrización.

Resultados: 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 % tenía una evolución de la diabetes de 10-19 años; según clasificación Wagner predominó el grupo III con un 48,8 % y el II con un 31,7 %; se aplicaron de 5 a 9 dosis de Heberprot-P en el 43,5 %. El 78 % logró una cicatrización completa.

Conclusiones: en las tres cuartas partes de los pacientes con úlcera del pie diabético se logró la cicatrización completa con la aplicación de la terapéutica del Heberprot-P.

Palabras clave: pie diabético, resultado del tratamiento, factor de crecimiento epidérmico, tratamiento farmacológico, cicatrización de heridas

Abstract

Foundation: diabetes mellitus is a chronic disease. One of its frequent complications is the diabetic foot. For its treatment Heberprot-P is used.

Objective: to describe the results of the application of Heberprot-P for the treatment of diabetic foot ulcer.

Methods: prospective descriptive study conducted in the Diabetic Care Consultation, during the period from April 2009 to April 2016. The sample consisted of the 41 patients with diabetic foot ulcer older than 20 years, to whom the treatment with Heberprot-P. We analyzed: age, associated diseases, years of evolution of the disease, medication dose and healing.

Results: female patients predominated (56.1%); the age group of 60-69 years (34.2%) and hypertension as an associated disease (48.8%); 43,9% had an evolution of diabetes of 10-19 years; according to the Wagner classification, group III prevailed with 48.8% and II with 31.7%; 5 to 9 doses of Heberprot-P were applied in 43.5%. 78% achieved complete healing.

Conclusions: in three quarters of patients with diabetic foot ulcer complete healing was achieved with the application of Heberprot-P therapy.

Key words: diabetic food, treatment outcome, epidermal growth factor, drug therapy, wound healing

Aprobado: 2019-09-10 10:32:11

Correspondencia: Gloria Lara Calderín. Policlínico Área III. Cienfuegos. anitere@jagua.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, poligénica que afecta no solo el metabolismo de los carbohidratos, sino el de las proteínas y lípidos, caracterizada por presentar hiperglucemia a causa del déficit en la secreción de insulina, insulina-resistencia o combinación de ambos mecanismos, se asocia al desarrollo de complicaciones macro y micro vasculares.⁽¹⁾

Se sospecha diabetes mellitus ante la presencia de sus síntomas cardinales: poliuria, polidipsia, polifagia y alteración del peso corporal y se confirma con el hallazgo reiterado de hiperglucemia en ayunas (niveles de glicemia en ayuno entre 100 y 125 mg/dl), determinadas por el método bioquímico; aunque en muchos diabéticos los síntomas pasan inadvertidos y puede desarrollar su primera manifestación ya con la aparición de complicaciones, algunos autores señalan que aparecen con frecuencia complicaciones retinianas o neuropatía,^(2,3) a criterio de las autoras y apoyadas en la experiencia desde el primer nivel de atención en el seguimiento y control integral a pacientes diabéticos, señalan otras complicaciones frecuentes como nefropatías y micro angiopatías diabéticas entre otras.

Existen diferentes factores asociados al incremento del riesgo de DM como son la obesidad, la historia previa de diabetes gestacional, la hipertensión y la hiperlipidemia así como la menopausia.⁽⁴⁾

Se ha comprobado que es un problema de salud que afecta a millones de personas. El 80% de la población diabética mundial habita en los países más pobres económicamente y socialmente subdesarrollados. A los 382 millones de pacientes que actualmente padecen diabetes mellitus sintomática, mayormente tipo 2, se agregarán en los años venideros 316 millones de personas que desarrollarán intolerancia a la glucosa, circunstancia que aumentará excesivamente las posibilidades de llegar a padecer la diabetes sintomática, con todas sus consecuencias. La dimensión de estos datos impone a la sociedad un gran reto, pues evidencian que la enfermedad contribuye a la mortalidad prematura y la discapacidad al aumentar los riesgos de cardiopatías, nefropatías, amputaciones de miembros inferiores y ceguera.⁽⁵⁾

En Cuba, la tasa de pacientes dispensarizados por diabetes mellitus en el año 2016 fue de 58,3

x 1000 habitantes y la enfermedad se mantuvo como la octava causa de muerte, con una tasa de mortalidad bruta de 20,0 por cada 100 000 habitantes.⁽⁶⁾

El diabético muere de sus complicaciones y no de su enfermedad, existe con el decursar de los años mayor posibilidad mientras más años conviva con la enfermedad. Varios autores señalan que después de los cinco años de iniciada la enfermedad pueden comenzar las complicaciones tardías o crónicas que se relacionan directamente con el control metabólico que se haya tenido, así como el lecho vascular y los factores de riesgo, sobre todo cardiovascular.

Las úlceras de pie diabético (UPD) constituyen una complicación frecuente en pacientes con esta enfermedad, con una incidencia anual en todo el mundo de alrededor de un 2% y una prevalencia entre 2 y 10% según la región. Se estima que un 15% de los pacientes con diabetes desarrollarán úlceras en algún momento de su vida, afectando con mayor frecuencia a pacientes entre 45 a 65 años. Del 10 al 30% de los pacientes diabéticos con úlceras progresarán a amputación. La presencia de infección favorece este evento y se ha reportado que alrededor del 60% de las amputaciones están precedidas por úlceras infectadas. La mortalidad a los cinco años en pacientes con amputación de miembros inferiores es de 50-60%. La incidencia de la enfermedad vascular periférica en los miembros inferiores en el momento del diagnóstico de la DM es, en términos globales, del 8 al 10%.⁽⁷⁾

El trastorno de los pies de los diabéticos provocado por la oclusión de las arterias periféricas que lo irrigan, y complicado a menudo por daño de los nervios periféricos locales e infección, puede conducir a la gangrena, es importante considerar que la sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculosa define al pie diabético como una alteración clínica (neuropatía) inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático, produce lesión y ulceración del pie.⁽⁸⁾

Está bien establecido que la secuencia ulceración, infección y gangrena precede a una gran mayoría de las amputaciones de los miembros inferiores en el diabético. En otros casos es la falta de cicatrización de una úlcera la que conduce a tan terrible complicación.

El tratamiento del pie diabético es muy costoso y de largo tiempo de curación. Los pacientes a los cuales se les ha aplicado intra y perilesional el HEBERPROT-P (medicamento cubano, registrado en 2006) han presentado una rápida cicatrización de las úlceras, además se ha observado en los amputados resultados satisfactorios, algunos autores lo consideran por los resultados obtenidos en la terapéutica, el medicamento del siglo XXI.⁽⁸⁾

Desde el año 2007 en que se inicia la aplicación del Heberprot-p en úlceras grado 3-4 según la clasificación Internacional de Wagner, además se aplica en el paciente amputado, se han obtenido resultados excelentes, disminuyéndose el índice de amputaciones y el promedio de estadía por ingreso hospitalario, este medicamento se aplica actualmente en todos los policlínicos de Cuba y en 27 países del mundo.⁽⁸⁾

El estimado de la población cubana es de 11,243, 836 habitantes y de ellos el 3% son diabéticos (121,433), de ellos presentan pie diabético 12143 y amputados 1822 para un 15 %. El tratamiento con Heberprot-P se les ha aplicado a 43272 pacientes.

En la provincia de Cienfuegos la DM se encuentra entre las diez primeras causas de muerte de territorio, de 4320 pacientes diagnosticados presentan pie diabético 432 que es el 10 %, además se registran 65 amputaciones. La tasa de prevalencia en la provincia es de 25,3 y la incidencia aproximada de 1,6 por 1000 habitantes, según informe anual sobre las enfermedades no transmisibles emitidos por la Dirección Provincial de Salud en Cienfuegos. Al analizar los pacientes a los que se les ha aplicado el Heberprot-P que constituyen 285 al cierre del 2009, se pueden apreciar resultados muy satisfactorios.⁽⁶⁾

El Policlínico Área III de Cienfuegos presenta una población de 17 356, de ellos diabéticos 1020 pacientes, lo que representa el 6,4% de la población total del área; han presentado úlcera del pie diabético 97 pacientes, y se han amputado tres. Por tales razones se realizó esta investigación con el objetivo de determinar la evolución del paciente con diagnóstico de úlcera de pie diabético después de la aplicación del Heberprot-P.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, longitudinal, realizado en el

Policlínico Universitario Octavio de la Concepción y de la Pedraja del municipio de Cienfuegos que incluyó los pacientes con úlcera de pie diabético atendidos desde abril de 2009 hasta abril de 2016, en la consulta de Atención al Diabético de dicha institución, a los cuales se les aplicó el Heberprot P.

Se solicitó el consentimiento informado de forma escrita de cada uno de las participantes en el estudio.

Para realizar la investigación se utilizaron los datos obtenidos a través de las historias clínicas individuales de los pacientes estudiados y atendidos en la consulta de Diabetes Mellitus del Área de Salud III.

La revisión de las historias clínicas y la aplicación de la encuesta fue realizado por los autores de la investigación.

Las variables registradas corresponden a: sexo y edad, la comorbilidad, años de evolución de la diabetes, amputaciones, control glucémico, clasificación de Wagner para valorar el pie diabético, la dosis de Heberprot-P, la cicatrización después de aplicado el Heberprot- P (considerada cicatrización cuando ya la úlcera se podía analizar como en fase de formación de tejido de granulación útil) y eventos adversos presentados por los pacientes.

El procesamiento de la información se realizó mediante una computadora personal Pentium 4 con ambiente de Windows XP y el paquete computacional MS Word XP como procesador de texto.

Los resultados se presentan en tablas mediante frecuencias absolutas y relativas. Se utilizaron además las pruebas de significación estadística necesarias con una exigencia del 95%, a través del programa estadístico microsta.exe, con la escala siguiente: probabilidad (p); $p > 0.05$ no significativo, $p < 0.05$ significativo, $p < 0.01$ muy significativo, $p < 0.001$ altamente significativo.

RESULTADOS

El estudio realizado comprendió el total de 41 pacientes con diagnóstico de úlcera del pie diabético, con edades comprendidas entre 40 y 92 años con una edad media de $65,8 \pm 14$. Existió predominio del grupo de 60 a 69 años con un 34, 25 % (15 pacientes) del total, seguido del grupo de 70 a 79 años representado por 9

pacientes para un 21,9 %. El menor número de pacientes se corresponde con los grupos de 50 a 59 años y de 80 años y más con 5 pacientes cada

uno, que representa un 12,2 %. Predominó el sexo femenino con 23 pacientes para un 56,1 %. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes estudiados según las variables edad y sexo

Variables demográficas	No.	%
Edad		
40-49	8	19,5
50-59	5	12,2
60-69	15	34,2
70-79	9	21,9
80 años y más	5	12,2
Sexo		
Femenino	23	56,1
Masculino	18	43,9
n = 41		
Edad Media= 65,8±14 V. Mínimo= 40 V. Máximo=9		

En cuanto a enfermedades asociadas se observó un predominio de la hipertensión arterial en 20 pacientes de los estudiados, (48,8 %), seguidos

por la cardiopatía isquémica (14,6 %), la obesidad y enfermedades múltiples se presentaron en cinco pacientes (12, 2 %). (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los pacientes estudiados según comorbilidad

Comorbilidad	No.	%
Hipertensión arterial	20	48,8
Alcoholismo	4	9,8
Enfermedad cerebrovascular	1	2,4
Cardiopatía isquémica	6	14,6
Obesidad	5	12,2
Múltiples	5	12,2
n = 41		

El mayor por ciento en cuanto a evolución de la enfermedad correspondió al tiempo entre 10 a 19 años de diabetes para un 43,9 % (18

pacientes), seguido por el de 20 años y más que mostró cifras de 14 pacientes para un 34,2%. (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los pacientes estudiados según años de evolución de la diabetes

Años de evolución de la diabetes	No.	%
- 5 años	1	2,4
5-9	8	19,5
10-19	18	43,9
20 años y más	14	34,2
Total	41	100,0

Se apreció un predominio el pie neuroinfeccioso con 23 pacientes que representa el 56,1 % mientras que según la clasificación de Wagner,

aparece con mayor frecuencia la clasificación III, en un total de 20 pacientes (48,8%), en el grupo II se encontraron 13 pacientes afectados, lo que representó el 31,7 %. (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los pacientes estudiados según clasificación de Wagner y tipo de pie diabético

Gradación según escala de Wagner y Tipo de pie diabético	No.	%
Grado II	13	31,7
Grado III	20	48,8
Grado IV	8	19,5
Tipo de pie		
Neuroinfeccioso	23	56,1
Isquémico	18	43,9
N= 41		

Al analizar la aplicación del medicamento según dosis por pacientes existió un predominio de 5 a 9 dosis en 18 pacientes (43,9 %), seguido de 1 a 4 dosis en 15 pacientes que representa el 36,5% y solo un 19,5 % con la aplicación de 10 a 14 dosis (8 pacientes), con un promedio de dosis de 5,5 dosis por pacientes. (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los pacientes estudiados según dosis de Heberprot- P aplicadas

Dosis de Heberprot-P	No.	%
De 1 a 4	15	36,5
De 5 a 9	18	43,9
De 10 a 14	8	19,5
Total	41	100,0
Promedio	5,5	

Se logró la cicatrización total en el 78,0 % de los

pacientes, no así en nueve de ellos (21,9 %).

Solo presentaron eventos adversos leves 6 pacientes (18,0%). Las amputaciones supracondileas se presentaron en tres pacientes (7, 3 %) y fallecieron tres pacientes con morbilidad de base de una enfermedad cerebrovascular, un infarto agudo de miocardio y un trombo-embolismo pulmonar (8,5 %). Las recidivas aparecieron en ocho pacientes para un 19,5%. (Tabla 6).

Tabla 6. Eventos adversos, amputaciones y recidivas después de aplicado el Heberprot- P

Eventos	No.	%
Eventos adversos	6	14,7
Amputaciones	3	7,3
Recidivas	8	19,5

DISCUSIÓN

Al analizar los resultados en relación con el sexo es importante considerar que la muestra de la presente investigación está constituida en su mayoría por pacientes del sexo femenino, en este caso se considera que los resultados pueden estar condicionados porque en la mujer la prevalencia aumenta en la tercera década de la vida. Se ha planteado que en el comportamiento de la diabetes como enfermedad se aprecia mayor prevalencia en el sexo femenino.

En relación con el sexo la investigación coincide con un estudio similar realizado en Ciudad Habana en tres consultorios médicos donde el sexo femenino fue de un 67, 3%; sin embargo la literatura revisada plantea que la mayor asociación con este sexo corresponde con un posible vínculo genético, inmunológico y nutricional lo que predispondría a una mayor frecuencia de diabetes mellitus en las féminas.⁽⁹⁾

Los autores de la investigación se suman a los criterios referidos por otros autores cuando señalan que el reporte de la diabetes mellitus es mayor para el sexo femenino y a partir de los 35 años de edad, además que los resultados obtenidos pudieran estar influidos por factores demográficos locales.⁽⁵⁾ Además coinciden en que a mayor edad es mayor riesgo para presentar un

pie diabético motivado por las deformidades podálicas, así como por la hiperqueratosis que por el envejecimiento y acumulo de queratina están presente en los ancianos y los diabéticos en las zonas de apoyo podálico.

La morbilidad geriátrica tiene características propias en este grupo poblacional vulnerable, los resultados encontrados en la investigación coinciden con los reportados en América Latina y el Caribe. En una investigación realizada por la Organización Mundial de la Salud de la encuesta SABE fueron: la hipertensión arterial, diabetes, cáncer, cardiopatía, embolia cerebral las de mayor prevalencia, similar a estos resultados.⁽¹⁰⁾

Es importante considerar que estas enfermedades están muy relacionadas con los estilos de vida no saludables vividos.

Se realizó un estudio epidemiológico, multicéntrico, en nueve países de América Latina: Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, México, Perú y Venezuela, donde 79% presentaban obesidad o sobrepeso.^(11,12)

Los autores de la investigación desarrollada señalan como irrefutable la asociación de la obesidad, pues el 12,2 % de pacientes presentaron esta afección y se muestra que evidentemente no existe percepción del riesgo por parte de estos pacientes pues el mayor por ciento de los mismos no presentaba tratamiento para la obesidad como condición asociada.

El sobrepeso y la obesidad son reconocidos como responsables del riesgo vascular y del exceso de mortalidad por diabetes mellitus, el aumento del tejido adiposo como consecuencia de las dietas hipercalóricas y el bajo gasto energético, y en particular el incremento de la grasa visceral abdominal, se asocian al aumento de la insulinemia y a la resistencia a su acción en tejidos periféricos, además favorece la aparición de dislipidemia e hipertensión arterial, así como la alteración de las concentraciones de glucemia en ayunas. La circunferencia de la cintura, como reflejo del tejido adiposo visceral, se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.⁽¹³⁾

Estos resultados son coincidentes con los reportados por diferentes autores ya que la hipertensión arterial es el factor de riesgo trazador de todas las enfermedades crónicas, incluyendo las enfermedades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica y las

enfermedades cerebro vascular, pues es necesario referir que el anciano con diabetes tiene un lecho vascular muy dañado, lo cual favorece lo expuesto anteriormente.^(14,15)

El tiempo de evolución de la diabetes mellitus tiene una alta significación con respecto a la aparición de la complicación del pie diabético ya que en estudios preliminares los pacientes con prolongado tiempo de ser diabéticos (más de 10 años) presentaron simultáneamente mayor frecuencia de microangiopatía lo que es coherente con lo descrito en la evolución natural del pie diabético.⁽¹⁶⁾

La neuropatía diabética puede presentar síntomas tanto del sistema nervioso periférico como en el autónomo. Es la complicación más frecuente y la más precoz de la diabetes Mellitus. Constituye un reto para los profesionales de la atención primaria de salud diagnosticar esta complicación en estadios precoces, pues solo con un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz se logra evitar la aparición del pie diabético.⁽⁴⁾ Los autores de la investigación sostienen que es necesario el seguimiento sistemático, multidisciplinario y sobre todo con un enfoque integral de la enfermedad, pues solo al ser esta complicación identificada y tratada tempranamente se logrará evitar que el paciente desarrolle el pie diabético.

Se plantea que entre el 10-15% de los pacientes diabéticos desarrollan una úlcera del pie diabético (UPD) en algún momento de sus vidas y de estos, aproximadamente entre el 10-15% termina en una amputación. De la población de amputados, cerca del 50% puede sufrir una segunda amputación de la extremidad contra lateral en un período de 2-5 años, afectando considerablemente el validismo y la calidad de vida de estos pacientes, además de los cuantiosos gastos para la sociedad y los sistemas de salud. Por otra parte, esta situación puede agravarse ya que tras una amputación mayor menos del 50% de los amputados sobrevivirá en los siguientes 5 años.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Prevenir las complicaciones de la diabetes es uno de los objetivos de la consulta de atención integral al paciente diabético orientada por el Ministerio de Salud Pública en Cuba y asesorada metodológicamente por el instituto de Endocrinología desde el año 2010. Los autores de la investigación sostienen el criterio y se suman a las acciones de salud mediante el control y seguimiento de estos pacientes en la consulta de

atención integral, multidisciplinaria.

La investigación coincide con los resultados del Dr. Llanes Barrios en su caracterización del paciente con pie diabético en Jaruco, en este estudio también se utilizó la escala de Wagner. El Dr. Montequín miembro del grupo nacional de pie diabético y profesor titular en un estudio realizado en los últimos 5 años también utiliza esta escala para imponer tratamiento tradicional como el más novedoso con la aplicación del Heberprot-P, es importante reconocer que mientras menos gradación tenga el pie diabético mejor es su cicatrización tanto por el tratamiento tradicional como con el uso del Heberprot-P.^(18,19)

En el pie diabético el tratamiento farmacológico va dirigido a evitar la amputación (menor y/o mayor), para ello lo primero que se hace en dependencia a la clasificación de Wagner es evitar o tratar la sepsis que es lo que da al traste con la vida del paciente, para ello se aplica el tratamiento convencional que es la cura por una enfermera adiestrada o el angiólogo. Si no resuelve con ello, se indica una cura con técnicas quirúrgicas indirectas pudiendo realizarse: desbridamiento, resección en bloque de la úlcera y cierre primario, resección en bloque con corrección de la deformidad ósea, injerto de piel, libre o rotación de colgajo, transferencia de músculo libre o excisión y artroplastia.

En coincidencia con la literatura revisada, la investigación evidencia que con la administración del Heberprot-P en UPD se logra una rápida formación de tejido de granulación útil, lo cual favorece el pronóstico del paciente con diagnóstico de pie diabético como complicación, se disminuye el índice de amputaciones y el promedio de estadía hospitalaria, es importante señalar que actualmente se aplica el medicamento en todos los policlínicos de Cuba.^(20,21)

En esta investigación se constató que la cicatrización completa de la lesión se alcanzó en el 78,0 % de los pacientes alrededor de las 20 semanas de iniciado el tratamiento. Estos resultados son superiores a lo descrito en la literatura como evolución de las úlceras con buenos cuidados. El efecto en la cicatrización es mantenido, lo cual se evidencia por el reporte infrecuente de recurrencias en el seguimiento hasta 12 meses de terminado el tratamiento. El 19,5 % de los pacientes a los que se les aplicó el medicamento realizaron recurrencias después del año de aplicado, es importante considerar que estos se corresponden con problemas

sociales asociados: de ellos 6 vivían solos y 2 presentaron comorbilidad de enfermedad cardiovascular estando muy comprometido el lecho vascular.

Se puede concluir que con la aplicación de la terapéutica del Heberprot-P a los pacientes con ulcera del pie diabético se logra la cicatrización completa en más de las tres cuartas partes de estos.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría:

Los autores participaron en la búsqueda de información, en la recogida de los datos y en la escritura del artículo.

Financiación:

Policlínico Área III. Cienfuegos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz Naya L, Delgado Álvarez E. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2016 ; 12 (17): 935-46.

2. Velasteguí Eguez JE, Ortiz Arauz A. Factores de riesgo y determinación de hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital Universitario, desde enero del 2009 a diciembre del 2013 [Tesis]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas; 2015. [cited 25 Ene 2018] Available from: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/11518>.

3. Garcés Loyola BP, Pintado Lima MS. Factores asociados al incremento de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo II en el Área de Clínica del Hospital San Vicente de Paul de Pasaje 2015-2016 [Tesis]. Loja: Universidad Nacional de Loja; 2016. [cited 25 Ene 2018] Available from: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/17091>.

4. Contreras F, Barreto N, Jiménez S, Terán L, Castillo A, García M, et al. Complicaciones macrovasculares en diabetes tipo 2 asociación con factores de riesgo. AVFT [revista en Internet]. 2000 [cited 30 Ene 2018]; 19 (2): [aprox. 11p]. Available from: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/7711.

5. Mora-Morales E. Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. Acta Méd Costarric [revista en Internet]. 2014 [cited 30 Ene 2018]; 56 (2): [aprox. 4p]. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022014000200001&lng=en.

6. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. 2016 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2017. [cited 12 Dic 2017] Available from: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.

7. Martínez R, Montano E, Pérez D, Torres O, Tejera JF, González L. Técnica no quirúrgica pero eficaz para el tratamiento del pie diabético. Biotecnol Apl [revista en Internet]. 2010 [cited 27 Dic 2017]; 27 (2): [aprox. 12p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200006.

8. Berlanga J, Fernández JI, López E, López PA, del Río A, Valenzuela C, et al. Heberprot-P: un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético. MEDICC Review [revista en Internet]. 2013 [cited 18 Ene 2018]; 15 (1): [aprox. 12p]. Available from: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=63589>.

9. Quirantes Hernández A, López Granja L, Curbelo Serrano V, Jiménez Armada J, Quirantes Moreno A, Mesa Rosales M. Programa mejorar la calidad de la vida del paciente diabético. Resultados finales sobre mortalidad. Rev Cubana Med Gen Integr [revista en Internet]. 2005 [cited 25 Ene 2018]; 21 (3-4): [aprox. 10p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000300002&lng=es&nrm=iso&lng=es.

10. Albala C, Lebnao ML, León Díaz EM, Ham-Chande R, Hennis AJ, Palloni A, et al. Encuesta salud, bienestar y envejecimiento

(SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. *Rev Panam Salud Pública* [revista en Internet]. 2005 [cited 12 Ene 2018] ; 17 (5/6): [aprox. 22p]. Available from: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2005.v17n5-6/307-322/>.

11. Iñiguez Rojas L, Barcellos C. Geografía y salud en América Latina: evolución y tendencias. *Rev Cubana Salud Pública* [revista en Internet]. 2003 [cited 12 Ene 2018] ; 29 (4): [aprox. 14p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662003000400007.

12. López Stewart G, Tambascia M, Rosas Guzmán J, Etchegoyen F, Ortega Carrión J, Artemenko S. Control de la diabetes mellitus tipo 2 por médicos generales del sector privado en nueve países de América Latina. *Rev Panam Salud Pública* [revista en Internet]. 2007 [cited 12 Ene 2018] ; 22 (1): [aprox. 15p]. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892007000600002&lang=pt.

13. Fernández Travieso JC. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Rev CENIC Ciencias Biológicas* [revista en Internet]. 2016 [cited 12 Ene 2018] ; 47 (2): [aprox. 4p]. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181245821006>.

14. Gallardo Pérez UJ, Seuc Jo AH, Zangronis Ruano L, Chirino Carreño N, López Nistal L, Barbería Elejalde O. Mortalidad prematura por angiopatía diabética periférica en Cuba en los años 1990, 1995 y 2000. *Rev Cubana Salud Pública* [revista en Internet]. 2006 [cited 30 Ene 2018] ; 32 (2): [aprox. 8p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662006000200003&lng=es&nrm=iso.

15. Cruz González P, Carballo Espinosa RR, Valdivia Domínguez A, Massip Nicot J, García Higuera LR. Mortalidad por diabetes en el adulto mayor. *Rev Cubana Med Gen Integr* [revista en Internet]. 2011 [cited 30 Ene 2018] ; 27 (1): [aprox. 7p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000100009&lng=es&nrm=iso.

16. Organización Mundial de la Salud.

Enfermedades crónicas [Internet]. Ginebra: OMS; 2010. [cited 30 Ene 2018] Available from: http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/.

17. Martínez Sabater A, Pascual Ruiz MF. Valoración del riesgo de pie diabético en el paciente anciano en una consulta de enfermería. *Gerokomos* [revista en Internet]. 2009 [cited 30 Ene 2018] ; 20 (2): [aprox. 10p]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2009000200004.

18. Llanes Barrios JA, Puentes Madera I, Figueredo Rubio M, Valdés Pérez M. Caracterización de las afecciones vasculares en pacientes diabéticos del municipio de Jaruco. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* [revista en Internet]. 2011 [cited 30 Ene 2018] ; 12 (1): [aprox. 12p]. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang02111.htm.

19. Montequín J, Betancourt BY, Gonzalez GL, Mola EL, Naranjo KG, Navas RM, 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* [revista en Internet]. 2009 [cited 30 Ene 2018] ; 6: [aprox. 10p]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x>.

20. Baldomero Julio E, Silva R, Herrera L, López P, del Río A, Saurí JE, et al. Implementation of an integral health program for diabetic foot ulcer patients by using Heberprot-P at the primary health attention level in the municipality of Playa, in Havana, Cuba. *Biotecnol Apl* [revista en Internet]. 2010 [cited 3 Abr 2018] ; 27 (2): [aprox. 6p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200010&lng=es.

21. Orlandi González O, Álvarez Seijas E, Castelo Elías-Calles L, Hernández Rodríguez J, Rodríguez Anzardo BR, González Calero TM, et al. Guías cubanas de práctica clínica basadas en la evidencia sobre el pesquijaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2 [Internet]. La Habana: INEN; 2009. [cited 25 Ene 2018] Available from: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pdvedado/gp_c_dm2_final.pdf.