

## Buenas prácticas clínicas con el uso del Heberprot-P® en pacientes con úlcera del pie diabético

Good Clinical Practices in Heberprot-P® Usage in Patients with Diabetic Foot Ulcer

Benito Jay Cordie<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7758-0512>

Zuzel Sánchez Hechavarría<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7205-7928>

Leonid Marcel Kindelán Mesa<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9376-5106>

Yonaisi Cámara Toro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4969-6219>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Policlínico Docente "Ramón López Peña". Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Policlínico "Armando García Aspuru". Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [benito.jai@infomed.sld.cu](mailto:benito.jai@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La diabetes mellitus es una enfermedad crónica común, 50 % de las amputaciones no traumáticas de la extremidad inferior ocurren en diabéticos, 85 % de estas amputaciones están precedidas de una lesión del pie diabético.

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

**Métodos:** Estudio descriptivo - transversal en el Policlínico "Ramón López Peña" de Santiago de Cuba de enero - diciembre 2015. Universo constituido por 19 pacientes diagnosticados con úlcera del pie diabético y se les administró Heberprot-P® intralesional. Se estudiaron 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:** Predominaron los pacientes entre 50 y 59 años de edad (36,84 %), 52,60 % femenino. Las lesiones tratadas fueron Wagner II con prevalencia de diabetes tipo 2, según localización el grueso artejo para un 36,83 %, a 31,57 % de pacientes se les

administró hasta 5 dosis de tratamiento, miembro inferior izquierdo el más afectado con 68,39 %, 89,48 % de los pacientes tuvieron cierre total.

**Conclusiones:** En el contexto de la práctica clínica habitual, y en 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, 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.

**Palabras clave:** Diabetes; Heberprot-P®; pie diabético.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Diabetes mellitus is a common chronic disease. 50% of nontraumatic amputations of the lower limb occur in diabetic patients and 85% of these amputations are preceded by a diabetic foot injury.

**Objective:** To describe the outcomes of Heberprot-P® usage in diabetic foot ulcers.

**Methods:** A descriptive, cross-sectional study was carried out at Ramón López Peña Polyclinic in Santiago de Cuba, from January to December 2015. The study population consisted of 19 patients diagnosed with diabetic foot ulcer and who were administered intralesional Heberprot-P®. The variables studied were sex, age, type of diabetes, classification of the lesions according to Wargner, treatment dose, affected member and location, adverse reactions and treatment outcome.

**Results:** Patients between 50 and 59 years of age (36.84%) and female participants (52.60%) predominated. The lesions treated were Wagner II, with prevalence of type 2 diabetes; depending on the location, the hallux accounted for 36.83%. 31.57% of patients were administered up to five doses of treatment. The lower left limb was the most affected (68.39%) and 89.48% of the patients had total closure.

**Conclusions:** For the context of the usual clinical practice and for the evolution of patients treated with Heberprot-P®, this product continues to be a safe and effective medication in the treatment of diabetic foot ulcers. The use of this medicine should not be seen as an isolated therapy, but as part of a prevention strategy designed to reduce the effect of modifiable risk factors in diabetic patients.

**Keywords:** diabetes; Heberprot-P®; diabetic foot.

Recibido: 20/10/2016

Aprobado: 02/11/2016

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más comunes, en el mundo occidental la padecen entre 5 y 7 % de la población, y se estima que en el año 2025 habrá trescientos millones de personas con diabetes en el mundo.<sup>(1)</sup> Aunque solo el 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 85 % de estas amputaciones viene precedido de una lesión del pie diabético.<sup>(2,3)</sup>

La DM tiene una prevalencia estimada en España entre 2 000 000 y 2 300 000 enfermos. Otros datos que se toman en consideración son la DM conocida y no conocida en personas con edad superior a los 30 años, con una prevalencia de 10,5 %. En los Estados Unidos se estima que en 1995 existían 16 millones de personas diabéticas, de ellas, cerca de la mitad no diagnosticadas y 800 000 de tipo I.

Es conocido que 15 % de los diabéticos presentan úlceras en algún momento de su vida, sin embargo, otros autores plantean que este porcentaje pudiera llegar hasta 20 %.<sup>(4)</sup> Cabe señalar que aunque solo el 3 % de la población mundial está diagnosticada de DM, más de 50 % de las amputaciones no traumáticas de la extremidad inferior ocurren en los enfermos diabéticos y 85 % de estas amputaciones vienen precedidas por una lesión en el pie. Se reporta además, que 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 o ulceración del pie.

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

De los enfermos diabéticos que generan uno o más ingresos hospitalarios por clínica de PD, 69 % presentan macroangiopatía objetiva, y 50 % de los mismos precisará al menos un ingreso hospitalario por lesión a nivel del pie.<sup>(8)</sup>

Las complicaciones no resueltas a este nivel ocasionan 60 000 amputaciones por año en los EE.UU. 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 de 5,4 %, y se sitúa en 7,3 % a partir de los treinta. Seguimientos de más de 25 años, elevan el riesgo acumulativo a 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 el Heberprot-P® 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, se reducen 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 tuvo una prevalencia de 67,3 % perteneciente al sexo femenino y 43,7 % al masculino. Cabe señalar que el Policlínico Docente "Ramón López Peña tuvo 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 y así impedir a tiempo las complicaciones graves de esta enfermedad.

Cabe resaltar que en el área de salud no existen investigaciones relacionadas con el tema por lo que se realiza el presente estudio con el objetivo de describir las prácticas clínicas del uso del Heberprot- P en úlceras del pie diabético.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal en el Policlínico docente "Ramón López Peña" de Santiago de Cuba en el periodo de enero a diciembre de 2015. El universo estuvo constituido por 19 pacientes que acudieron a la consulta, fueron diagnosticados con úlcera del pie diabético y se les 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 con lesión sin cerrar.

Cierre total: Paciente diabético que se le aplicó tratamiento, con presencia de tejido de granulación y cierre total de la lesión.

Para la recolección de la información se utilizó la base de datos estadísticos del departamento de Heberprot-P del policlínico y se registró en una planilla creada al efecto.

La información se procesó a través de técnicas de estadística descriptiva. Se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas (números absolutos y porcentajes), fue realizado con el Sistema SPSSS versión 11. 5.

A todos los pacientes se les pidió el consentimiento informado y se respetó su identidad, 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 edad, sexo y antecedentes personales de enfermedad, se observa en la tabla 1 que predominó el grupo de edades entre 50 y 59 años con 7 pacientes (36,84 %) y el sexo femenino con 10 (52,60 %). El antecedente patológico personal más relevante fue la hipertensión arterial con 15 pacientes (78,94 %).

**Tabla 1-** Distribución porcentual de los pacientes según edad, sexo y antecedentes patológicos personales

Variables		No	% (N= 19)
Edad	40-49	5	26,30
	50 - 59	7	36,84
	60 - 69	6	31,57
	≥ 70	1	5,26
Sexo	Masculino	9	47,40
	Femenino	10	52,60
Antecedentes Enfermedad Personales	Hipertensión arterial	15	78,94
	Cardiopatía isquémica	8	42,10
	Asma bronquial	3	15,78

En la tabla 2 se muestra la localización de la lesión según miembro afectado, predominó como lesión afectada el grueso artejo (7 pacientes, 36,83 %), y el miembro inferior izquierdo (con 13 pacientes, 68,39 %).

**Tabla 2-** Distribución porcentual de pacientes según localización de la lesión y miembro afectado

Localización	Miembro afectado				Total	
	Inferior izquierdo		Inferior derecho			
	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 2.º artejo (Desarticulación)	3	15,78	1	5,26	4	21,04
4.º y 5.º 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	1	5,26	1	5,26
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>68,39</b>	<b>6</b>	<b>31,61</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

En la tabla 3 se muestra las lesiones según grado de Wagner y tipos de diabetes, hubo un predominio del Wagner 2 (con 7 pacientes para un 36,84 %). Es de señalar que los 7 pacientes con Wagner 3 fueron captados en pesquisa activa (36,9 %) y prevaleció la DM tipo 2 (con 10 pacientes para 52,60 %).

**Tabla 3-** Distribución porcentual de pacientes según la clasificación de las lesiones (grados de Wagner) y tipo 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
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>47,40</b>	<b>10</b>	<b>52,60</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

Según la dosis de medicamento aplicada a los pacientes (Tabla 4), la mayoría recibió de 1 a 5 dosis de tratamiento (31,57 %), el bulbo de 0,025 µg fue el más empleado (15 pacientes / 78,96 %), y solamente a 2 pacientes se les aplicó más de 26 dosis.

**Tabla 4-** Distribución porcentual de pacientes según la dosis aplicada y presentación del medicamento

Dosis	Presentación				Total	
	BB 0, 025 µg		BB 0, 075 µg			
	No.	%	No.	%	No.	%
1 a 5	3	15,78	3	15,78	6	31,57
6 a 10	4	21,04	1	5,26	5	26,31
11 a 15	3	15,78	0	0	3	15,78
16 a 20	1	5,26	0	0	1	5,26
21 a 25	2	10,52	0	0	2	10,52
26 y más	2	10,52	0	0	2	10,52
Total	15	78,96	4	21,04	19	100

En la tabla 5 se refleja la respuesta terapéutica de los pacientes tratados con Heberprot-P®, donde se observa que 17 (89,48 %) tuvieron un cierre total y solamente 2 (10,52 %) un cierre parcial, aunque en la actualidad se emplea el bulbo de 0,075 µg, en la casuística del periodo de estudio se empleaba por el programa de 0,025 µg.

**Tabla 5-** Distribución porcentual de pacientes según 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

En el estudio se tuvieron en cuenta las principales reacciones adversas con la aplicación del tratamiento, entre ellas: el ardor en el sitio de la lesión, dolor y escalofríos; donde el ardor en el sitio de la lesión estuvo presente en 14 (73,68 %) pacientes.

## 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 y 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>(12)</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>(13)</sup>

En el año 2011 las estadísticas de salud de Cuba muestran que la prevalencia de diabetes en el sexo femenino fue del 55,8 % en oposición al 35,7 % 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 y otros*,<sup>(11)</sup> quienes en el año 2009 reportaron mayor prevalencia de úlcera 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>(14)</sup>

*García Herrera y otros*,<sup>(12)</sup> en un estudio sobre generalidades del 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*<sup>(15)</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 las enfermedades, en su 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 conducen a 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>(16,17)</sup>

Las dosis administradas en esta serie coinciden con las de otros autores.<sup>(18,19)</sup> *Rivero*,<sup>(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, se observó correspondencia entre la gravedad de la lesión y el número de dosis de Heberprot-P® utilizadas, lo que refuerza la teoría de que la prevención en el paciente

afectado de pie diabético continua manifestándose como un pilar imprescindible en el tratamiento de estas enfermedades.

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

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

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 duda alguna, uno de los problemas asistenciales más graves, tanto desde el punto de vista personal y familiar como del socio sanitario. A pesar de 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 se incrementa con más rapidez en el futuro a causa de la obesidad creciente y la reducción de la actividad física.<sup>(17)</sup>

Con relación a la caracterización del grupo de muestra, la diabetes tipo 2 fue la que prevaleció, lo cual coincide con la literatura sobre el tema.<sup>(20)</sup> El sexo masculino fue el más representado, como se reporta en otros estudios sobre Heberprot-P®, en este sentido hay autores<sup>(20)</sup> que refieren que se puede establecer relación causal estadísticamente significativa entre el pie diabético y el sexo masculino.

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.

En el estudio realizado por *Fernández-Montequín* en el año 2010,<sup>(12)</sup> que incluyó 14 pacientes que presentaban úlceras de pie diabético con criterio de amputación de cierto grado, se utilizó también la dosis de 0,075 µg del medicamento. En cuanto al número de infiltraciones del medicamento efectuadas por ellos (promedio 21 aplicaciones), es comparable al promedio de infiltraciones realizadas en el presente estudio. Del mismo modo, resultados semejantes se obtuvieron en cuanto al tiempo para epitelización completa de la lesión.

En conclusión, en el contexto de la práctica clínica habitual y en 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, su utilización no debe verse como una terapia aislada, sino dentro de una estrategia de prevención diseñada para 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. 2000 [acceso: 08/07/2016];16(1):50-6. 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. 2014 [acceso: 08/07/2016];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. Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Berendt AR, Cavanagh PR, Bus SA, Peters EJ, et al. Unresolved issues in the management of ulcers of the foot in diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(12):1380-9.
  7. 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. *IntWound J.* 2009;6(6):432-43.
  8. 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.
  9. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico 2015 [acceso: 12/07/2016]. 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)
  10. 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
  11. 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.* 2009 [acceso: 20/11/2012];10(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10\\_1\\_09/ang02109.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang02109.htm)
  12. García Herrera AL, Fernández Montequín J, editores. Generalidades del pie diabético. En: editores. *El pie diabético.* Madrid: Elsevier; 2004. p. 1-27.
  13. García Herrera AL. Comportamiento de la diabetes mellitus y pronóstico de la lesión neuropática e infecciosa del diabético. *Rev Méd Electrón.* 2007 [acceso: 07/02/2012];29(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano2007/vol5%202007/tema02.htm>
  14. 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. *Int Wound J.* 2009;6(1):67-72.
  15. 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 Ang Cir Vasc. 2010 [acceso: 08/09/2015];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)

16. 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.

17. 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 Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2011 [acceso: 12/03/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63602>

18. 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):113-9.

19. Rivero Fernández F. Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela. Biotecnol Apl. 2010 [acceso: 12/03/2016];27(2). 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)

20. Gallardo PV, Zangronis L, Hernández L. Perfil epidemiológico del pie diabético. Angiología. 2004 [acceso: 07/08/2006];5(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5\\_1\\_04/ang16104.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5_1_04/ang16104.htm)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Benito Jay Cordies:* Investigadora principal, participó en la revisión bibliográfica de la introducción, en la recogida y análisis de los datos, realizó el análisis estadístico y su interpretación en la redacción de resultados.

*Zuzel Sánchez Hechavarría:* Diseñó y seleccionó la muestra del estudio, diseñó la recogida de datos, participó en la revisión bibliográfica de la introducción y en la redacción de los resultados y discusión.

*Lleonid Kindelán Mesa:* Realizó la revisión bibliográfica del estudio, diseñó la recogida de datos y participó en la redacción de la introducción, de los resultados y la discusión.

*Yonaisi Cámbara Toro:* Realizó la revisión bibliográfica, participó en la recogida y análisis de los datos, colaboró en la redacción de los resultados, la discusión y las conclusiones.