

Resultados de pacientes con diagnóstico de pie diabético tratados con Heberprot-P®

Results in Patients with a Diabetic Foot Diagnosis Treated with Heberprot-P®

Michel Castillo Jiménez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9299-3799>

Rafael Ibargollín Ulloa² <https://orcid.org/0000-0003-0643-8567>

Florinda Hernández Ríos¹ <https://orcid.org/0009-0004-2066-184X>

Ana Isabel López Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0002-1372-6551>

Yimilsis Sánchez Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9184-836X>

¹Universidad de Ciencias Médicas, Facultad “Dr. Faustino Pérez Hernández”. Sancti Spíritus, Cuba.

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología CIGB provincial. Sancti Spíritus, Cuba.

*Autor para la correspondencia: michelcastillojimenez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La hiperglucemia mantenida en el transcurso del tiempo es un detonante en la aparición del pie diabético, debido a un evento traumático previo, donde la alteración clínica tiene como base la etiopatogenia neuropática con o sin coexistencia de isquemia.

Objetivo: Describir los resultados del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético.

Métodos: Estudio de corte transversal, descriptivo y prospectivo, en pacientes con pie diabético, pertenecientes al Policlínico Guayos, del municipio Cabaiguán, durante el período desde enero de 2012 hasta enero de 2019. El universo de estudio

estuvo integrado por un total de 67 pacientes con diagnóstico de pie diabético, a quienes se les aplicó factor de crecimiento epidérmico. La información se procesó a través del paquete estadístico SPSS versión 21.

Resultados: Predominaron los pacientes del grupo de edad de 71 a 80 años (31 %), y el sexo femenino (62 %). El 30,5 % de los diabéticos se presentaron con lesiones en la región plantar, y con grado II (74,6 %), según la escala de Wagner.

Conclusiones: Con la aplicación del Heberprot-P® se presentó una cicatrización total a la respuesta del tratamiento (100 %), por lo que se logró mantener la integridad del miembro.

Palabras clave: pie diabético; Heberprot-P®; recidivas; escala de Wagner.

ABSTRACT

Introduction: Hyperglycemia maintained over time is a trigger in the onset of diabetic foot, due to a previous traumatic event, where the clinical alteration is based on neuropathogenic etiopathogenesis with or without the coexistence of ischemia.

Objective: To describe the results of treatment with Heberprot-P® in patients with diabetic foot.

Methods: A cross-sectional, descriptive, and prospective study was carried out on patients with diabetic foot, belonging to the Guayas polyclinic, Cabaiguán municipality, during the period from January 2012 to January 2019. The study universe was integrated by a total of 67 patients with diabetic foot diagnosis, to whom the epidermal growth factor was applied. The information was processed through the statistical package SPSS version 21.

Results: Patients were predominantly 71 to 80 years old (31 %) and female (62 %). 30.5 % of diabetics presented with lesions in the plantar region; and with grade II (74.6 %), according to the Wagner scale.

Conclusions: With the application of Heberprot-P®, total healing was presented at the treatment response (100 %), so the integrity of the limb was maintained.

Keywords: diabetic foot; Heberprot-P®; recurrences; Wagner scale.

Recibido: 29/10/2024

Aceptado: 25/11/2024

Introducción

La morbilidad de las extremidades inferiores contribuye sustancialmente a agravar el sistema de salud de los diabéticos. Las complicaciones se focalizan particularmente en extremidades distales que puedan llegar a amputaciones; se citan la neuropatía, que prevalece en un rango de 16 a 66 %, y la enfermedad vascular periférica con 4,5 %, pero que ha ido incrementándose a un 9,5 %. Las deformidades músculo-esqueléticas se asocian en un 63 % a úlceras, y los factores de riesgo sistémicos y metabólicos con cerca de un 7 %.^(1,2)

La incidencia anual de las úlceras de pie diabético (UPD) se encuentra mundialmente entre 9,1 y 26,1 millones de casos. Del 15 al 25 % de los diabéticos desarrollarán una UPD en algún momento de su vida. Dado que el número de los diabéticos debutantes se está incrementando anualmente, la incidencia de las UPD también tiende a aumentar.⁽³⁾

El 85 % de todas las amputaciones está relacionado con diabetes y úlceras en los pies. Investigaciones realizadas arrojan que entre un 40 y 85 % de las amputaciones pueden prevenirse. Esto significa una importante reducción de las amputaciones, por lo se adoptan nuevas políticas de prevención.^(2,3)

Las úlceras no responsivas tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y llevan a un incremento de la mortalidad.⁽³⁾ Se estima que la tasa de amputaciones en pacientes diabéticos es de 15 a 40 veces más frecuente que en personas sin la enfermedad, con cifras de 300 a 400 por cada 100 000 en lugar de los 10 a 20 por cada 100 000 en condiciones normales.⁽⁴⁾ Las UPD son el mayor factor predisponente no traumático para la amputación del pie y preceden aproximadamente el 85 % de estas. Una vez amputado el primer pie, se evidencia que el riesgo de amputación del contralateral es de 50 % en los primeros cinco años y las tasas de mortalidad en igual período rondan el 70 % de los casos.^(3,4,5)

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas que constituye una de las mayores emergencias de salud globales del siglo XXI. Cada año se identifica un aumento progresivo de personas que viven con este padecimiento, que puede resultar en complicaciones que cambien por completo su vida. Además de los 415 millones de adultos que se estima que en estos momentos tienen diabetes, existen 318 millones con tolerancia a la glucosa alterada, lo que los pone en alto riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro. Muchos países aún están desapercibidos del impacto social y económico de la diabetes. La falta de entendimiento es la mayor barrera para lograr estrategias de prevención efectivas, que podrían ayudar a detener el inexorable incremento de la diabetes mellitus tipo 2.⁽⁶⁾

El último estimado mostraba una prevalencia global de 425 millones de personas en 2017 que padecían la enfermedad. Se espera que la cifra se incremente a 639 millones para 2045. Los 300 millones de pacientes proyectados para el año 2015 en 2000 se alcanzaron ya en 2011.⁽⁷⁾

La mayoría de los casos diagnosticados hasta el momento se encuentran en el Pacífico Oeste (138 millones), el Sudeste Asiático (72 millones) y Europa (56 millones). Pero más importante aún es el hecho de que en estas y otras regiones la enfermedad está ampliamente subdiagnosticada. Por ejemplo, en América del Sur y América Central existen 29,6 millones de enfermos y se sospecha un sub diagnóstico del 24 %.⁽⁸⁾

Cuba no escapa de este problema de salud, tanto en su prevalencia como en sus complicaciones, con una tasa de 55,7 por cada 1000 habitantes. En Sancti Spíritus, Cuba, se comporta con un 78,9; la cuarta del país, según datos del Anuario Estadístico de Salud 2018.⁽⁹⁾

El tratamiento básico para un buen manejo de la UPD incluye un estricto control metabólico, desbridamientos, descargas (por ejemplo, aliviar la presión del área de la úlcera), vendajes y antibióticos. Nuevas terapias están emergiendo para las úlceras de bajo grado de índole neuropática. Para las úlceras de alto grado –las que más probablemente llevan a la amputación–, los avances terapéuticos han sido escasos.^(10,11)

El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) aplicado intralesionalmente fue desarrollado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, Cuba desde 1988. Se logró su Licencia Sanitaria en el país desde 2006. Dado que acelera la cicatrización de la úlcera, se ha convertido paulatinamente en una opción de tratamiento como adyuvante de las terapias establecidas. Múltiples ensayos clínicos le han valido registros en 26 países hasta la fecha y patentes en más de 50.^(11,12,13,14)

Desde el establecimiento del PAIPUPD y el uso del Heberprot-P® en 2007, en el país se han hecho múltiples estudios de farmacovigilancia y seguimiento de los casos, que han demostrado la seguridad del medicamento, y su impacto en la disminución de las amputaciones mayores y en la sobrevida con calidad de los pacientes.⁽¹³⁾

En 2012 comenzó la aplicación del Heberprot-P® en el Policlínico “Ramón Balboa” del poblado de Guayos, municipio Cabaiguán, donde fueron tratados 20 pacientes, pero desde enero de 2012 hasta enero de 2019 la cifra ascendió a 167, con más de 1000 bulbos utilizados para cada dosis por paciente, lo cual sirvió de motivación para realizar la presente investigación, con el objetivo de describir los resultados del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con diagnóstico de pie diabético.

Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, descriptivo y prospectivo, con el objetivo de describir los resultados del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético, pertenecientes al Policlínico “Ramón Balboa” del poblado de Guayos, municipio Cabaiguán, durante el período desde enero de 2012 hasta enero de 2019.

El universo de estudio estuvo integrado por un total de 67 pacientes con diagnóstico de pie diabético, a quienes se les aplicó Factor de Crecimiento Epidérmico por vía intralesional. Se estudiaron los pacientes teniendo en cuenta la edad, el sexo, la localización de la lesión, el grado de afectación según la clasificación de Wagner, la recurrencia de la úlcera y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Los pacientes recibieron tratamiento con FCE recombinante en dosis de 75 mg diluidos en 5 cc de solución salina fisiológica, por vía perilesional, tres veces por semana hasta un máximo de 24 dosis. Se incluyeron indicaciones médicas como el control metabólico, la antibióticoterapia y los procedimientos menores (limpiezas quirúrgicas), previos a la aplicación del medicamento; además, se evaluó la formación de tejido de granulación.

La población del estudio se tomó de la Base de Datos Provincial del Programa de Atención Integral al paciente con UPD y uso del Heberprot-P®, radicada en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Sancti Spíritus.

La obtención de los datos fue realizada, mediante una Guía de Revisión Documental confeccionada al efecto, una encuesta que fue aplicada a los pacientes previo consentimiento informado, y a partir de los datos de la Historia de Salud Familiar e Individual archivadas en cada Consultorio Médico de la Familia (CMF). Todos los pacientes participantes firmaron un modelo de consentimiento informado, previa lectura de la hoja informativa. En este se explicó su voluntariedad de participación en el estudio y la posibilidad de retirarse sin daño a la calidad de su atención. Se explicó al paciente el procedimiento a realizar, las ventajas, las desventajas, las reacciones adversas, y los derechos y deberes de ellos y sus familiares.

Resultados

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes según la edad y el sexo. Predominaron los del grupo de edad entre 71 y 80 años (30 %), seguido de los de 81 y más años (25,3 %). En cuanto al sexo, predominó el femenino (53 %).

Tabla 1 - Distribución de los pacientes según edad y sexo

Edad	Femenino	%	Masculino	%	Total	%
menos de 50	1	2,8	4	12,5	5	7,4
50-60	2	5,7	8	25	10	14,9
61-70	7	20	8	25	15	22,3
70-80	15	42,8	5	15,6	20	29,8
De 81 y más años	10	28,5	7	21,8	17	25,3
Total	35	100	32	100	67	100

Al analizar los diabéticos según la localización de la lesión, se observó un predominio de las lesiones en la región maleolar (31,3 %), seguido por el segundo y cuarto ortejo y metatarso (25,3 %) (tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de diabéticos según la localización de la lesión

Localización/Topografía de la lesión	No.	%
Primer ortejo	8	11,9
Segundo ortejo	1	1,4
Segundo a cuarto y metatarso	17	25,3
Tercer ortejo	2	2,9
Calcáneo	2	2,9
Dorso	6	8,9
Lateral	9	13,4
Maleolar	21	31,3

Total	67	100
-------	----	-----

En relación con el total de pacientes con UPD, la topología de la úlcera, y de forma específica en la planta del pie, está representado el número de casos (fig.).



Fuente: Base de Datos.

Fig. - Topología de la UPD.

La tabla 4 muestra la distribución de pacientes según el grado de afectación de la lesión a partir de la clasificación de Wagner. Predominaron los del grado II (72 %), seguidos por el grado I (27 %); ningún paciente presentó grado IV.

Tabla 4 - Distribución según el grado de afectación de la lesión a partir de clasificación de Wagner

Clasificación de Wagner	No.	%
Grado I	18	26,8
Grado II	48	71,6
Grado III	1	1,4
Grado IV	0	0

Total	67	100
-------	----	-----

La respuesta al tratamiento de Heberprot-P® se ilustra en la tabla 5. Predominaron los pacientes con cicatrización total (88 %) y hubo 8 amputación de miembros en los encuestados (12 %); de ellas, 5 amputaciones mayores (7,5 %) y 3 amputaciones menores (4,5 %).

Tabla 5 - Distribución de diabéticos según la respuesta al tratamiento del Heberprot-P®

Complicaciones	No.	%
Cicatrización total	59	88
Cicatrización parcial	0	0
Amputación mayor	5	7,5
Amputación menor	3	4,5
total	67	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 cuales actúan factores externos ambientales o desencadenantes, como el modo de vida, la higiene local, el calzado inadecuado y otros. Ambos factores, 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.

Álvarez y otros,⁽¹⁵⁾ al analizar cómo se distribuyen los pacientes según edad y sexo, describen que predominó el grupo de edades entre 50 y 59 años (36,84 %) y el sexo femenino (52,60 %). Esto no coincide con los resultados obtenidos por Martínez y Rodríguez,⁽¹⁶⁾ quienes refieren que el sexo masculino fue el predominante en el grupo de edad de 60 a 64 años.

Verdaguer y otros⁽¹⁷⁾ encuentra una mayor frecuencia del sexo masculino (58,4 %) y el grupo etario de 60 a 69 años (41,5 %). La media de edad fue de 63,4 años. Bustillo y otros⁽¹⁸⁾ hallaron que, de los 86 pacientes atendidos, 97,7 % padecían

diabetes tipo 2, predominó el grupo etario de 50 a 59 años (26,7 %) y el sexo de mayor frecuencia fue el femenino (52,3%).

Álvarez y otros,⁽¹⁹⁾ en su artículo relacionado con la experiencia en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético, encuentra un predominio del grupo de edades de 61 a 70 años (36,1 %) y el sexo femenino (59,7 %). Esto coincide con los resultados obtenidos por Mena y Mendoza,⁽²⁰⁾ quienes hallan que el sexo femenino (57,6 %) fue el predominante en el grupo de edad de 61 a 70 años (31,2 %).

Estudios de tesis no publicadas sobre evolución clínica, supervivencia y calidad de vida relacionado con la salud de pacientes tratados Heberprot-P® en diferentes áreas de salud de la provincia de Sancti Spíritus exponen los siguientes resultados en los pacientes sobrevivientes: Grupo Básico de trabajo (Policlínico 1, Cabaiguán, n = 60) encuentran en su investigación que el grupo etario que predominó fue el de 71 a 80 años (28,6 %); y el sexo de mayor frecuencia, el femenino (65,6 %), lo que coincide con el resultado obtenido (Policlínico Centro, Sancti Spíritus, n = 56), donde se describe un predominio de pacientes incluidos en este grupo de edades (54,5 %) y del sexo femenino (55,5 %). Además, Silva y otros,⁽²¹⁾ encuentran predominante en su estudio, de la misma manera, el sexo femenino (52,8 %).

Rodríguez y González,⁽²²⁾ en su investigación sobre caracterización de pacientes con pie diabético, hace alusión a que los sitios más frecuentes, según orden de aparición, se describen de la siguiente forma: la planta del pie (54,3 %), los dedos (49,1 %) y el calcáneo (32,1 %). Esto coincide, según el artículo de Álvarez,⁽²³⁾ quien señala que las lesiones predominaron en la planta del pie (79,3 %), seguidas por las del calcáneo (58,2 %) y, con menos frecuencia, por las del dorso del pie (21,6 %).

Estos resultados no coinciden con los hallados por Álvarez,⁽²³⁾ donde predominaron las lesiones en los dedos (69,5 %), seguidas por las que se encontraban en la planta del pie (49,5 %).

Es significativo señalar que, de manera general, entre fallecidos y sobrevivientes la región plantar es la más frecuente en la población con pie diabético. El Grupo Básico de trabajo GBT (Policlínico Los Olivos, Sancti Spíritus, n = 73) relata que resulta más frecuente la localización en la planta del pie en sentido general. El Grupo Básico de trabajo del Policlínico Centro, Sancti Spíritus) coinciden con que la región plantar es la de mayor frecuencia de padecer pie diabético y establece su localización del segundo al cuarto artejo y metatarso, así como en el lateral.

Bus y otros⁽²⁴⁾ hallan un predominio de los pacientes con pie diabético, según Wagner, en grado III (74,4 %), seguido por el grado II (16,2 %); no se reportaron pacientes en el grado I.

En su estudio, *Rodríguez*⁽²⁵⁾ hace referencia a que entre los pacientes diabéticos, al ser clasificados por el grado de afectación de la lesión según Wagner, predominaron los que se encontraban en el grado II (59,7 %), seguidos por los del grado I (35,2 %). Esto no coinciden con *García*,⁽²⁶⁾ que muestra un predominio de los diabéticos con grado III (58,3 %), seguido por las lesiones grado II (46,9 %), según Wagner.

Estudios de tesis refieren que entre el 3 y 15 % de los pacientes con UPD presentan úlceras profundas complicadas y úlcera con gangrena localizada (grado III y IV) de manera general entre fallecidos y sobrevivientes. Los pacientes tratados en el Policlínico 1, Cabaiguán), muestran un predominio de los pacientes con pie diabético según Wagner en grado II (78,3 %), con solo un 3,3 % de casos en el grado IV. *Los facultativos del* (Policlínico Centro, Sancti Spíritus) refieren en su estudio que con mayor frecuencia aparece el pie diabético en el grado I (46,4 %), con solo un 12,5 % de pacientes en el grado III.

Sobre la cicatrización de la úlcera del pie diabético, *Bustillo* y otros⁽¹⁸⁾ señalan que el 71 % de los pacientes tratados con el medicamento presentó una cicatrización total, el 24,4 % una cicatrización parcial y solo el 2,3 % sufrió una amputación mayor.

Los estudios de tesis espirituanas describen un alto porcentaje de pacientes tratados con Heberprot-P[®] que transitan a la cicatrización dentro de los sobrevivientes del estudio. En los datos recogidos en el Policlínico Centro, Sancti Spíritus, ninguno de sus pacientes fue amputado luego de ser tratados dentro de los pacientes sobrevivientes. No obstante, el GBT (Policlínico 1, Cabaiguán) describen que tan solo el 5 % de sus pacientes sufrieron amputaciones mayores y un 18,3 % amputaciones menores. El GBT del Policlínico Los Olivos, Sancti Spíritus) refieren que solo el 1,4 % presentó amputaciones mayores y un 6,9 % amputaciones menores.

Es significativo señalar que, con la administración del Heberprot-P[®] en los pacientes con úlcera del pie diabético, a nivel de las áreas de salud se logra una rápida formación del tejido de granulación útil, lo que contribuye el pronóstico favorable del paciente, al disminuir las complicaciones y el índice de amputaciones e ingresos en la atención secundaria.

Puede concluirse que existió un predominio de los pacientes del grupo de edad entre 71 y 80 años en el sexo femenino. Las lesiones más frecuentes en los

diabéticos fueron en la planta de los pies, y clasificados como grado II, según la escala de Wagner. Con la aplicación del Heberprot-P® presentaron una cicatrización total como respuesta al tratamiento, con lo que se logró mantener la integridad del miembro y su funcionalidad en estos pacientes diabéticos.

Referencias bibliográficas

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diabetes Data and Trends; 2016 [acceso 18/01/2016]. Disponible en: <http://apps.nccd.cdc.gov/DDTSTRS/default.aspx>
2. Oliver TI, Mutluoglu M. (2019). Diabetic foot ulcer. Europe PMC; 2020 [acceso 18/02/2020]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/NBK/NBK537328>
3. Armstrong DG, Tan T-W, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. JAMA. 2023 [acceso 18/01/2024];330(1):62-75. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2806655>
4. Newhall K, Spangler E, Dzebisashvili N, Goodman DC, Goodney P. Amputation rates for patients with diabetes and peripheral arterial disease: the effects of race and region. Annals of vascular surgery. 2016 [acceso 18/01/2018];30:292. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851557/pdf/nihms736422.pdf>
5. Lin CW, Armstrong DG, Lin CH, Liu PH, Hung SY, Lee SR, *et al.* Nationwide trends in the epidemiology of diabetic foot complications and lower-extremity amputation over an 8-year period. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2019 [acceso 18/01/2020];7(1):e000795. Disponible en: <https://drc.bmj.com/content/bmjdr/7/1/e000795.full.pdf>
6. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [acceso 18/02/2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
7. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Medicine. 2019 [acceso 18/02/2022];47(1):22-7. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568613/>
8. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. Europe PMC; 2019 [acceso 18/02/2020]. Disponible en: <https://europepmc.org/books/NBK513253;jsessionid=9B29ED092FE23B7A2FF63CD3E9685FC6>
9. Anuario Estadístico de Salud 2021. República de Cuba; 2022 [acceso 18/02/2023]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>

10. Frykberg RG, Gibbons GW, Walters JL, Wukich DK, Milstein FC. A prospective, multicentre, open label, single arm clinical trial for treatment of chronic complex diabetic foot wounds with exposed tendon and/or bone: positive clinical outcomes of viable cryopreserved human placental membrane. *International Wound Journal*. 2017 [acceso 14/02/2022];14(3):569-77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/iwj.12649>
11. 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. *International Wound Journal*. 2009 [acceso 18/02/2022];6(1):67-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x>
12. Camacho-Rodríguez H, Guillen-Pérez IA, Roca-Campaña J, Baldomero-Hernández JE, Tuero-Iglesias AD, Galván-Cabrera JA, *et al.* Heberprot-P's effect on gene expression in healing diabetic foot ulcers. *MEDICC review*. 2018 [acceso 18/02/2022];20:10-4. Disponible en: <https://www.scielo.org/pdf/medicc/2018.v20n3/10-14/en>
13. Yera-Alos IB, Alonso-Carbonell L, Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, Moreira-Martínez M, Marrero-Rodríguez I, *et al.* Active post-marketing surveillance of the intralesional administration of human recombinant epidermal growth factor in diabetic foot ulcers. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2013 [acceso 18/02/2022];14(1):1-11. Disponible en: <https://bmcpharmacoltoxcol.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/20506511-14-44.pdf>
14. Tesar T, Szilberhorn L, Nemeth B, Nagy B, Wawruch M, Kalo Z. Cost-utility analysis of Heberprot-P as an add-on therapy to good wound care for patients in Slovakia with advanced diabetic foot ulcer. *Frontiers in pharmacology*. 2017 [acceso 18/02/2022];8:946. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00946/pdf>
15. 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 28/9/2024];15(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15_1_14/ang03114.htm
16. Martínez Gálvez I, Rodríguez Rodríguez Y. Úlcera del pie diabético tratado con Heberprot-P®. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2020 [acceso 28/9/2024];21(1). Disponible en: <http://revangiologia.sld.cu/index.php/ang/article/view/90/152>
17. Verdaguer Pérez L, Muguercia Silva JL, Ayala Lafargue D, Bertrán Bahades, Estrada Ladoy L. Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes

- con pie diabético. MEDISAN. 2017 [acceso 28/9/2024];21(8). Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/1507>
18. Bustillo Santandreu MJ, Feitó Castex TR, García Seco FV, Álvarez López, Guerra Durá BM. Resultados del tratamiento con Heberprot-P® a pacientes con diagnóstico de pie diabético en el Municipio de Ranchuelo. Acta Méd Centro. 2014 [acceso 28/9/2024];8(2). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/>
19. Álvarez DN, Portuondo IM, Setien RC, Ruíz AM, Despaigne VGG. Clinical epidemiological characterization of patients affected by diabetic foot. Revista Cubana de Medicina Militar. 2017 [acceso 28/9/2024];46(4):337-48. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedmil/cmm-2017/cmm174d.pdf>
20. Mena Bouza YZ, Mendoza Fonseca NL. Caracterización de pacientes con pie diabético del Hospital General Docente “Dr. Agostinho Neto”, Guantánamo. Rev. inf. cient. 2018 [acceso 28/9/2024];97(1):1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332018000100002&lng=es
21. Silva Pupo M, González Moya IA, Valenciano García Y, González Cedeño M. Evolución de lesiones complejas en el pie diabético con uso de Heberprot-P®. AMC. 2015 [acceso 2023/07/2021];19(4):357-65. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400007&lng=es
22. Rodríguez Gurri D, González Expósito A. Caracterización de pacientes con pie diabético. Rev Cubana Med Mil. 2013 [acceso 28/9/2024];42(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000200006
23. Álvarez López A. Respuesta al tratamiento con Heberprot-P(r) según la severidad de la enfermedad arterial periférica. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2016 [acceso 28/9/2024];17(2):130-7. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372016000200003&lng=es
24. Bus SA, Armstrong DG, van Deursen RW, Lewis JEA, Caravaggi CF, Cavanagh PR. IWGDF guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2016 [acceso 28/9/2024];32(suppl.1):25-36. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/dmrr.2697>
25. Rodríguez Gurri D. Caracterización de los pacientes con pie diabético tratados con Heberprot-P(r) en el Hospital Militar de Holguín. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2014 [acceso 28/9/2024];15(1):39-46. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372014000100006&lng=es

26. García Herrera AL. El pie diabético en cifras. Apuntes de una epidemia. Rev Med Electrón. 2016 [acceso 28/9/2024];38(4):514-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242016000400001&lng=es

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.

Curación de datos: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.

Análisis formal: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.

Investigación: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.

Metodología: Rafael Ibagollín Ulloa.

Administración del proyecto: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.

Recursos: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.

Validación: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.

Visualización: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.

Redacción-borrador original: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.

Redacción-revisión y edición: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibagollín Ulloa, Florinda Hernández Ríos, Ana Isabel López Cruz y Yimilsis Sánchez Gómez.