

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados de la utilización del heberprot-P[®]

Results of the use of Heberprot-P[®]

Dr. Cecilio González Benavides¹

Dra. Liubka María Pérez Mederos²

Lic. Gleudy Peraltas Pérez³

¹ Especialista de II Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico:

cecilio196603@gmail.com

² Especialista de I Grado en Neurología. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Hospital Pediátrico "José Luis Miranda", Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: cecilio196603@gmail.com

³ Licenciada en Enfermería. Profesor Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz", Santa Clara. Policlínico "Mártires del 8 de abril", Quemado de Güines, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: cecilio196603@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus constituye uno de los problemas sanitarios más importantes en el siglo XXI por las altas morbilidad y mortalidad asociadas a sus complicaciones. Es una enfermedad de primera importancia a nivel de salud pública en todo el mundo por ser una de las no trasmisibles más frecuentes y porque se ha incrementado de manera dramática en los últimos 25 años. Una de sus complicaciones más frecuentes es la úlcera del pie diabético asociada a alteraciones neurológicas, vasculares e infecciosas.

Objetivo: describir los resultados del uso del heberprot-P[®] en las úlceras del pie diabético en los pacientes tratados en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

Método: se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en pacientes atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el período de enero a diciembre del año 2012.

Resultados: predominaron los enfermos masculinos de 60 a 69 años así como los grados 2, 3 y 4 de la clasificación de Wagner y los de criterio neuroinfeccioso en la clasificación de Mc Cook. La mayor parte de los pacientes presentó una ubicación de su úlcera en el miembro inferior derecho y en los dedos. La efectividad del tratamiento con heberprot-P[®] fue significativamente alta. La comparación entre los tratados y los no tratados con heberprot-P[®] arrojó que el número de amputaciones mayores de los primeros fue mucho menor.

Conclusiones: la terapia con heberprot-P[®] fue efectiva y disminuyó considerablemente el número de amputaciones mayores en este centro.

Palabras clave: pie diabético/terapia, diabetes mellitus

ABSTRACT

Introduction: diabetes mellitus is one of the most important in the twenty-first century by the high morbidity and mortality associated with complications health problems. It is a disease of major importance in terms of public health throughout the world for being one of the most common non-communicable and that has increased dramatically in the past 25 years. One of the most frequent complications of diabetic foot ulcer associated with neurological, vascular and infectious disorders.

Objective: to describe the results of Heberprot-P[®] in diabetic foot ulcers in patients treated in the Department of Angiology and Vascular Surgery.

Methods: an observational, descriptive, cross-sectional study was conducted among patients at "Arnaldo Milián Castro" Surgical Clinic Hospital of the City of Santa Clara, Villa Clara Province, in the period from January to December 2012.

Results: predominated male patients from 60 to 69 years and grades 2, 3 and 4 of the Wagner and the neuroinfectious criteria of Mc Cook ranking. Most of the patients had a location of your ulcer on the right lower limb and fingers. The effectiveness of treatment with Heberprot-P[®] was significantly high. The comparison between treated and untreated with Heberprot-P[®] showed that the number of major amputations of the first was much smaller.

Conclusions: Heberprot-P[®] therapy was effective and significantly reduced the number of major amputations in this center.

Key words: diabetic foot/therapy, diabetes mellitus

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico de etiología múltiple caracterizado por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas^{1,2} y constituye un factor de riesgo importante para la aparición de otras enfermedades de origen vascular. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en referencia a la prevalencia de la diabetes mellitus en el inicio del siglo XXI la situaban en el 2.1% de la población mundial, unos 125 millones de personas, de las que el 4% pertenecían a la DM tipo I y el 96% a la tipo II.³ La OMS informa que existen actualmente 250 millones de personas con diabetes en el mundo y es probable que esta cifra aumente a más del doble para el año 2030.^{4,5} En Cuba la tasa de prevalencia de diabetes mellitus al cierre de 2011 fue de 45.7x1 000 habitantes, con diferencias entre ambos sexos, 35.7x1 000 habitantes en el sexo masculino y 55.8x1 000 en el femenino.^{3,4} La diabetes es el principal factor de riesgo no traumático para la amputación de miembros inferiores. La ulceración del pie es una complicación significativa de la diabetes con una incidencia anual ligeramente superior al 2% en todos los pacientes con esta enfermedad, la que se eleva entre 5.0 y 7.5% en los que presentan neuropatía periférica.^{6,7}

Se estima que un 15% de los pacientes con diabetes desarrollarán úlceras en algún momento de su vida y que alrededor de un 10 a un 30% con úlceras progresarán a amputación.^{2,5} En Cuba se realizan cerca de 1 000 amputaciones de miembros inferiores cada año.⁸ La presencia de infección es un factor contribuyente importante para este evento y se ha informado que aproximadamente el 60% de las amputaciones están precedidas de úlceras infectadas.^{9,10} La mortalidad de los pacientes a los que se les practica una amputación de miembros inferiores a los cinco años es entre un 50 y un 60%.⁵

En el consenso publicado por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculare se define el pie diabético como una "alteración clínica de base etiopatogénica neuropática inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, se produce la lesión y la ulceración del pie (o de ambos)".⁶

La clasificación de Wagner evalúa la profundidad y la presencia de osteomielitis o gangrena según varios grados^{7,11} y la de Texas la profundidad de la úlcera, la presencia de isquemia y la existencia de signos clínicos de infección del miembro inferior.^{12,13}

La neuropatía periférica es una complicación frecuente de la diabetes mellitus y se ha informado en aproximadamente el 30 al 50% de todos los enfermos. La patogenia de la neuropatía es multifactorial y abarca tanto aspectos metabólicos como vasculares, su desencadenante principal es la hiperglucemia mantenida.^{10,14}

La enfermedad vascular periférica se ha identificado en más del 30% de las úlceras del pie.¹⁵⁻¹⁷ Las úlceras del pie diabético (UPD) constituyen una puerta de entrada para la infección local o sistémica, lo que representa un gran riesgo en estos pacientes que pueden tener compromiso de la respuesta inmune. La infección es una causa importante de hospitalización y un factor de riesgo de amputación de miembros inferiores y debe ser diagnosticada y tratada precozmente.

El factor de crecimiento epidérmico (FCE) estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales de vasos, lo que contribuye a sus propiedades cicatrizantes. Este producto, el heberprot-P[®], producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba, se obtiene por la tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante.¹⁸ En estudios clínicos previos fase

I y II en pacientes con úlceras del pie diabético se ha evidenciado que la administración intralesional de heberprot-P® estimula la cicatrización y muestra como resultado la formación de un tejido de granulación útil en el lecho de las úlceras que permite el cierre por segunda intención o mediante injerto de piel; este efecto se ha asociado a una reducción del riesgo de amputación.¹⁹

Existen evidencias que implican al factor de crecimiento epidérmico en los procesos de reparación cutánea, migración celular, angiogénesis y reabsorción ósea.¹⁸⁻²⁰ Debido a que la enfermedad del pie diabético constituye un problema universal, el heberprot-P® viene a solucionar esa problemática no satisfecha a nivel mundial que es la cicatrización de la úlcera del pie del paciente diabético. Este estudio refleja los resultados en el Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", que sirvieron de motivación a la realización de esta investigación para describir los resultados del uso del heberprot-P® en las úlceras del pie diabético de los pacientes tratados en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en pacientes atendidos en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, de enero a diciembre de 2012 con el objetivo de caracterizar los resultados del uso del heberprot-P® en las úlceras del pie diabético.

La población de estudio fueron todos los pacientes (497) con úlceras del pie diabético tratados en el servicio durante el tiempo señalado.

La muestra quedó constituida por 392 pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Las historias clínicas individuales con buena calidad y legibles, con todas las variables necesarias para el análisis
- Tener diagnóstico clínico de úlceras del pie diabético grados 1 al 5
- Tener edad igual o mayor de 18 años
- Haber recibido tratamiento con heberprot-P®

Criterios de exclusión:

- Tener enfermedades crónicas descompensadas: cardiopatía isquémica, coma diabético e insuficiencia renal (creatinina >200 mmol/L y oligoanuria) -o ambas-
- Antecedentes o sospecha de enfermedades malignas

Para establecer la comparación sobre la amputaciones mayores realizadas a los pacientes después de la aplicación del heberprot-P® con las realizadas a los no tratados con dicho medicamento se tomó el resto de los pacientes (105) que presentaron úlceras del pie diabético.

Justificación del problema: como la enfermedad del pie diabético constituye un problema universal, el heberprot-P® viene a solucionar un problema no satisfecho en el mundo, que es la cicatrización de la úlcera del pie del paciente diabético, se reflejan los resultados.

Procesamiento de la información

La información se procesa de forma computadorizada, se realizan tablas de vaciamiento para su organización, se utilizan los procesadores de datos Excel y SPSS y, como medidas de resumen se utilizaron, para las variables cualitativas y cuantitativas discretas, las frecuencias absolutas y el porcentaje. Para una mejor comprensión la información se presentará en forma de tablas.

Principios éticos

Esta investigación fue realizada de acuerdo con los cuatro principios éticos básicos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia y el de justicia. Como la información fue extraída de las historias clínicas se solicitó la autorización para utilizar estos datos solo con fines investigativos.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra que de un total de 392 pacientes hubo predominio de los que se encuentran entre 60 y 69 años -138 (35.2%)-. Referente al sexo los pacientes masculinos fueron los de mayor presentación -199 (50.8%)-.

Tabla 1. Distribución de los pacientes en los que se usó heberprot-P® según la edad y el sexo

Rango de edad	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 30	4	1.0	4	1.0	8	2.0
30-39	5	1.3	3	0.7	8	2.0
40-49	31	7.8	11	2.8	42	10.6
50-59	40	10.2	36	9.3	76	19.5
60-69	70	17.9	68	17.3	138	35.2
70-79	36	9.2	46	11.7	82	20.9
80 y más	13	3.4	25	6.4	38	9.8
Total	199	50.8	193	49.2	392	100

Fuente: historia clínica

En cuanto a la distribución de los pacientes según la clasificación de Wagner en relación al sexo se aprecia una supremacía de los grados 2 -110 (28.1%)-, 3 -148 (37.8%)- y 4 -100 (25.5%)- y del sexo masculino para el grado 3 -80 (20.4%)- (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los pacientes en los que se usó heberprot-P® según la clasificación de Wagner en relación al sexo

Clasificación de Wagner	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
1	6	1.5	3	0.7	9	2.2
2	51	13.1	59	15.0	110	28.1
3	80	20.4	68	17.4	148	37.8
4	47	11.9	53	13.6	100	25.5
5	15	3.9	10	2.5	25	6.4
Total	199	50.8	193	49.2	392	100

Fuente: historia clínica

En la tabla 3 aparecen distribuidos los pacientes según la clasificación de Wagner vs la de Mc Cook, se aprecia un amplio predominio de los clasificados como neuroinfecciosos -285 (72.7%)-.

Tabla 3. Distribución de los pacientes en los que se usó heberprot-P® según la clasificación de Wagner versus (vs) la de Mc Cook

Clasificación de Wagner	Clasificación de Mc Cook				Total	
	Isquémico		Neuroinfeccioso			
	No.	%	No.	%	No.	%
1	1	0.3	8	2.0	9	2.3
2	3	0.7	87	22.2	90	22.9
3	43	11.0	105	26.8	148	37.8
4	43	11.0	57	14.5	100	25.5
5	17	4.3	28	7.2	45	11.5
Total	107	27.3	285	72.7	392	100

Fuente: historia clínica

El crecimiento hacia el centro entre los grados de Wagner y el número de aplicaciones recibidas, con un punto medio mayor de 112 pacientes (28.6%), el que corresponde con el grado 3 de Wagner, y con la pauta de 12 a 24 aplicaciones de heberprot-P®, se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Clasificación de Wagner vs número de pacientes y cantidad de aplicaciones de heberprot-P®

Clasificación de Wagner	Cantidad de aplicaciones						Total	
	Menos de 12		De 12 a 24		Más de 24			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1	6	1.5	3	0.7	0	-	9	2.2
2	54	13.8	51	13.0	5	1.2	110	28.1
3	10	2.6	112	28.6	26	6.6	148	37.8
4	2	0.5	88	22.5	10	2.6	100	25.5
5	0	-	15	3.8	10	2.6	25	6.4
Total	72	18.4	269	68.6	51	13.0	392	100

Fuente: historia clínica

Esto puede corresponder a que a mayor grado de Wagner mayor será el número de aplicaciones, pero a medida que empeora la lesión también la resolución es menor y se hace inevitable la amputación por propias complicaciones del pie diabético.

En este estudio, según la distribución topográfica de las lesiones tratadas con heberprot-P®, se aprecia un predominio de las lesiones en el miembro inferior derecho -237 (75.8%)-, lo que se relaciona con que es el de mayor apoyo y el más usado en los diestros, población predominante en el planeta; en relación con su localización las lesiones predominaron en los dedos -155 (39.5%)-, seguidas por las que se producen en las plantas de los pies -77 (19.6%)-, pues los dedos son la parte más distal del cuerpo y las plantas de los pies se encuentran más en contacto con agentes lesionantes.

Se plantea en la literatura que el efecto más importante de la neuropatía periférica en el pie diabético es la pérdida de la sensibilidad, lo que hace que el pie sea vulnerable al más mínimo traumatismo. La rotura de la piel, por leve que sea, puede convertirse en una puerta de entrada bacteriana.^{12,13}

Tabla 5. Resultados de la eficacia del tratamiento con heberprot-P® en los pacientes con pie diabético

Resultado final	Pacientes	% de los Pacientes
Cicatrización parcial	82	21
Cicatrización total	295	75.2
Amputaciones mayores	12	3
Abandono	3	0.8
Fallecidos	0	0
Total	392	100

Fuente: historia clínica

En la tabla 5 están plasmados los resultados del tratamiento con heberprot-P® en los pacientes diabéticos con lesión en sus pies al ingreso. Se apreció una efectividad total del 75.2% del tratamiento -solo un 3% de amputaciones mayores como resultado final (lo que está por debajo de la media en Cuba)¹⁹ con el uso del heberprot-P®, que es de un 5%-, lo que habla de los beneficios y las bondades de este medicamento, que brinda resultados parecidos a los obtenidos por otros investigadores. El abandono del tratamiento fue observado en solo tres pacientes, lo que representó una pequeña proporción del grupo (0.8%); generalmente fueron diabéticos lesiones grado 2 que al obtener mejoría no acudieron más a consultas. También se sumaron las consideraciones de índole económica y educacional.

Otro resultado fue que del total de 105 pacientes con úlceras de pie diabético que no fueron tratadas con heberprot-P® un total de 35 pacientes, para un 33.3%, presentó algún tipo de amputación mayor como evolución final de la lesión de ingreso.

DISCUSIÓN

En estudios realizados por Fernández-Montequín^{3,8} se encontró que los pacientes del sexo masculino fueron los que más usaron el heberprot-P[®] y que la media de edad que predominó fue de 50 a 60 años. Zaulyanov⁴ observó en su estudio un predominio de pacientes de la séptima década, con un 34.6%. Rivero F.¹² notó, en su investigación en el Estado Zulia, Venezuela, la alta incidencia de lesiones complejas quizás por subvalorar esta enfermedad, no acudir a tiempo a la consulta y esperar, en muchas ocasiones, con tratamientos insuficientes, todo sobre la base de las severas alteraciones en los mecanismos de defensa celular y humoral. Bolívar Y. y colaboradores,¹³ en el Hospital Militar "Carlos Arvelo" de Caracas, en un estudio de 763 pacientes, apreció que predominaron los grados 1 y 2.

La labor comunitaria de la Atención Primaria de Salud y la pesquisa activa son vitales para que los casos se detecten en estadios precoces. Los estudios consultados refieren que la clasificación clínica más ampliamente aceptada es la de Wagner (Meggitt/Wagner), que valora tres parámetros: la profundidad de la úlcera, el grado de infección y el grado de gangrena y que establece seis categorías o grados donde cada subsiguiente grado de lesión indica una progresión en la severidad.⁵ Gaffaro de Valera L.¹⁴ refiere en sus resultados pacientes con grado 0 que progresan a grado 5 si no se instaura la pauta de profilaxis correcta o no se trata adecuadamente. 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.^{9,3,4,6} Rivero F.¹² mostró, en un estudio realizado en el Estado Zulia, que de los 1 218 pacientes tratados 239 (19.66%) fueron isquémicos y 979 (80.34%) neuropáticos. En un estudio poscomercialización realizado por Yera y colaboradores¹⁰ se obtuvo que el 81.7% de las UPD correspondieron a úlceras de grado 3, 4 y 5 de la clasificación de Wagner y, según la clasificación de Mc Cook, el 44.1% fueron isquémicas; el 38.5% de los casos fue tratado con la dosis de 25 µg y en el 58.3% se utilizaron 75µg, en el 2.7% se combinaron ambas dosis y en el 0.5% de los casos no se informó la dosis utilizada y no hubo variaciones significativas en la evolución clínica de los enfermos. Rivero F.¹² en las experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el Estado Zulia obtuvo como resultado un uso promedio de 14 dosis en los pacientes tratados. Fernández-Montequín^{3,8} expuso resultados de la aplicación de las dosis indicadas de heberprot-P[®] en pacientes con lesiones avanzadas, grado 5 de la escala de Wagner, con o sin grado de isquemia asociado, a los que se les pronosticó la amputación de la extremidad como solución del problema. El promedio de dosis de heberprot-P[®] en los pacientes de alta fue de 14.5 dosis.

Yera IB.⁵ efectuó un estudio observacional, longitudinal y multicéntrico, fase IV, con 1 851 pacientes adultos que acudieron a recibir tratamiento en 85 instituciones de salud donde se administra el medicamento desde junio de 2007; al finalizar el tratamiento el promedio de dosis administrada fue de 12. La reparación de tejidos necesita la interacción coordinada de numerosos tipos celulares en los procesos de inflamación, la deposición de la matriz y la remodelación, que restauran la continuidad y la arquitectura de un defecto cutáneo o visceral.^{17,18}

Recientemente se ha introducido el heberprot-P[®], que ha resultado ser un medicamento de probada efectividad en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, que ha sido efectivo en la cicatrización y ha favorecido el cierre de lesiones, riesgo potencial que se maneja en la atención primaria y, por tanto, de las amputaciones por pie diabético. Forma parte también la introducción de su utilización en la atención primaria en pacientes egresados de los hospitales que hayan iniciado tratamiento y requieran de su continuidad.^{3,4} El efecto del factor de crecimiento epidérmico (FCE) ha sido ampliamente estudiado en el proceso de cicatrización. En la investigación de Velásquez y colaboradores¹¹ se muestra la contribución biológica del FCE en el campo de la reparación de tejidos y su perfil de seguridad: en el 90.6% de los pacientes en los que se obtuvo un tejido de granulación útil en un promedio de 46.5±8.9 días disminuyó el índice de amputación a un 9.38%, resultado que concuerda con estudios previos en fase preclínica¹⁵ y de ensayo clínico fase I-II.²⁰

En el trabajo de Llanes BJA.⁵ se aprecia un predominio favorable de la resolución de la úlcera, con un 92.3%. Conesa González,⁷ en un estudio realizado en los hospitales de Ciudad de La Habana desde el año 1990 a 2002, informó que el 29% de los pacientes egresados con diagnóstico de pie diabético sufrieron una amputación mayor de alguno de sus miembros inferiores, con una mortalidad de 10.2 %; similares resultados encontró Gimeno Orna¹⁶ en el año 2003 con 26% de amputaciones y una mortalidad de 11.8%. Varios estudios hacen referencia a los buenos resultados y la disminución significativa de las amputaciones después de la aplicación de modelos integrales de atención del pie diabético, lo que demuestra la eficacia del trabajo realizado en el orden preventivo y asistencial en el tratamiento de esta enfermedad durante más de dos décadas, lo que ha tenido un significativo avance con la aplicación del heberprot-P®.^{3,4} Del total de pacientes (105) no tratados con heberprot-P®, pero que si presentaban úlceras del pie diabético, 35 presentaron amputación mayor como resultado final de la evolución de su lesión al ingreso, para un 33.3%, por ciento menor a lo pronosticado estadísticamente en el mundo para esta evolución desfavorable y que es de un 40 a un 50%.¹⁹

Aunque este número (33.3%) es menor al establecido a nivel mundial, cuando se compara con lo obtenido con el uso del heberprot-P®, que fue de solo un 3%, es significativamente mayor, por lo que se demostró en la investigación que el uso de este medicamento es efectivo en la disminución de las amputaciones mayores como complicación de las úlceras del pie diabético y que el número de amputaciones mayores realizadas en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" como complicación del pie diabético se encuentra por debajo de la media mundial y nacional.

En el presente estudio se alcanzó un predominio de los pacientes con edades comprendidas entre 60 a 69 años y del sexo masculino, según la clasificación de Wagner las lesiones que más predominaron fueron las de grados 2, 3 y 4, así como el pie neuroinfeccioso según la clasificación de Mc Cook, se percibió que el número de aplicaciones del heberprot-P® está estrechamente vinculado con el grado de la lesión y que la eficacia del medicamento estuvo dada por la reducción significativa del número de amputaciones mayores en la población de estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2012 Jan [Internet];35 Suppl 1 [citado 2 Sept 2014]:[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S64.extract
2. Brise JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1427-84.
3. 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 2009;6(1):67-72.
4. Zaulyanov L, Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. Clin Interv Aging. 2007;2(1):93-8.
5. Llanes BJA, Fernández MJI, Seuc HA, Álvarez DTH, Chirino CN, Valdés PC, et al. Utilidad del Michigan Neuropathy Program para identificar clínica de neuropatía diabética y evaluar su severidad. Angiología [Internet]. 2008 Ene-Dic [citado 9 May 2011];9(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol9_1_08/ang16104.htm
6. Rodríguez GD. Caracterización de pacientes con pie diabético del Hospital Militar de Holguín. Corr Med Cient Holg [Internet]. 2012 Ene-Mar [citado 5 Oct 2013];16(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/80
7. Conesa González AJ, Diaz Diaz O, Conesa del Rio JR, Domínguez Alonso JE. Mortalidad por Diabetes mellitus y sus complicaciones, Ciudad de la Habana, 1990-2002. Rev Cub Endocrinol. 2010;21(1):35-50.
8. Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, Franco-Pérez N, Savigne-Gutiérrez W, Artaza-Sanz H, et al. Intralesional injections of Citoprot-P® (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. Int Wound J. 2007;4(4):333-43.

9. Bolívar Y, Mena M, Brito S, Fernández M, Chacín B, Lares M, et al. Evaluación y seguimiento de los pacientes de la unidad de Pie Diabético del departamento de endocrinología del hospital militar Dr. Carlos Arvelo y su comparación con estándares internacionales. Rev Venez Endocrinol Metab [Internet]. 2010 Jun [citado 5 Oct 2013];8(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102010000200005&lng=pt&nrm=iso
10. Monteiro-Soares M, Boyko J, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. Diabetología. 2011 May;54(5):1190-9. doi: 10.1007/s00125-010-2030-3. Epub 2011 Jan 20.
11. Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. FEMS Immunol Med Microbiol 1999;26:267-76.
12. Rivero F. Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela. Biotecnol Apl La Habana [Internet]. 2010 Abr.-Jun [citado 5 Oct 2013];27(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1027-28522010000200004&script=sci_arttext
13. Rivero F. Programa de prevención del pie diabético. Iniciativa local para un problema global. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2006 [citado 12 Ago 2010];7(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol7_1_06/ang04106.htm
14. Gaffaro de Valera L. Programa de Atención Integral a pacientes con pie diabético. Caracas, Venezuela: Taller inicial; 2008.
15. Gospodarowicz D. Epidermal and nerve growth factor in mammalian development. Ann Rev Physiol [Internet]. 1981 Mar [citado 12 Ago 2010];43:251-63. Disponible en: www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ph.43.030181.001343
16. Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM, Castro Alonso FJ. Factores relacionados con el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2. An Med Interna (Madrid). 2003;20:122-26.
17. Wraight PR, Lawrence SM, Campbell DA, Colman PG. Creation of a multidisciplinary, evidence based, clinical guideline for the assessment, investigation and management of acute diabetes related foot complications. Diabet Med. 2005 Feb;22(2):127-36.
18. Bakker K, Schaper NC. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28 Suppl 1:116-8. doi: 10.1002/dmrr.2254.
19. Bakker KJ. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(Suppl 1):225-31.
20. Vamos EP, Bottle A, Majeed A, Millett C. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in England, 1996-2005. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Feb;87(2):275-82. doi: 10.1016/j.diabres.2009.11.016.

Recibido: 11-12-13

Aprobado: 12- 2-14

En el presente artículo se hace indispensable resaltar la colaboración especial de los estudiantes **Jasiel Estrada Suárez, Riset Limonte Armas y Erick A. Márquez García** pertenecientes a la carrera de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.

Cecilio González Benavides. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)270000. Correo electrónico: cecilio196603@gmail.com