



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

Results of patients diagnosed with diabetic foot treated with Heberprot-P®

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

Rafael Ibagollín 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>

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

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

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

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 transversal descriptivo y prospectivo en pacientes con pie diabético pertenecientes al policlínico Guayos del municipio Cabaiguán, durante el período de enero del 2012 a enero del 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 %), el sexo femenino (62 %). El 30,5 % de los diabéticos se presentaron con lesiones en la región plantar, grado II (74,6 %) según la escala de Wagner.

Conclusiones: Con la aplicación del Heberprot-P® presentaron una cicatrización total a la respuesta del tratamiento (100%), lográndose mantener la integridad del miembro.

Palabras clave: pie diabético; Heberprot-P®; Recidivas; Escala de Wagner.

ABSTRACT

Introduction: Hyperglycemia maintained over time is a trigger for the appearance of diabetic foot due to a previous traumatic event, where the clinical alteration is based on neuropathic etiopathogenesis with or without coexistence of ischemia. **Objective:** To describe the results of treatment with Heberprot-P® in patients with diabetic foot. **Methods:** Descriptive observational study in patients with diabetic foot belonging to the Guayos polyclinic in the Cabaiguán municipality, during the period from January 2012 to January 2019. The study universe consisted of a total of 67 patients diagnosed with diabetic foot who were given epidermal growth factor. The information was processed through the statistical package SPSS version 21. **Results:** Patients were predominantly in the 71-80 age group (31%) and were female (62%). 30.5% of diabetics presented with lesions in the plantar region, grade II (74.6%) according to the Wagner scale. **Conclusions:** With the application of Heberprot-P®, they presented complete healing in response to treatment (100%), maintaining the integrity of the limb.

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

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas que constituye una de las mayores emergencias de salud globales del siglo 21. 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. ⁽¹⁾

El último estimado mostraba una prevalencia global de 425 millones de personas en 2017 padeciendo la enfermedad. Se espera que la cifra se incremente a 639 millones para el 2045. Los 300 millones de pacientes proyectados al 2015 en el año 2000, se alcanzaron ya en el 2011. ⁽²⁾

La mayoría de los casos diagnosticados hasta el momento se encuentran en el Pacífico Oeste (138 millones), 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 subdiagnóstico del 24%. ⁽³⁾

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 nuestra provincia se comporta con un 78.9, siendo la cuarta del país según datos del Anuario Estadístico de Salud 2018. ⁽⁴⁾

La morbilidad de las extremidades inferiores contribuye sustancialmente a agravar el sistema de salud de los diabéticos. Las complicaciones se focalizan particularmente relacionadas a extremidades distales que puedan llegar a las amputaciones, citamos la neuropatía que prevalece un rango del 16 al 66 %, la enfermedad vascular periférica es de 4.5 % pero ha ido incrementándose a un 9.5 %. Las deformidades músculo-esqueléticas se asocian un 63 % a úlceras y los factores de riesgo sistémicos y metabólicos cerca de un 7%. ^(5,6)

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.⁽⁷⁾

El 85% de todas las amputaciones están relacionadas con diabetes y úlceras en los pies. Investigaciones realizadas arrojan que entre un 40 y 85% de las amputaciones pueden ser prevenidas, esto significa una importante reducción de las amputaciones adoptando nuevas políticas de prevención^(6, 7)

Las úlceras no responsivas tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y llevan a un incremento de la mortalidad.⁽⁷⁾ 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.⁽⁸⁾ Las UPD es el mayor factor predisponente no traumático para la amputación del pie y preceden aproximadamente el 85% de ellas. Evidenciándose, una vez amputado el primer pie, el riesgo de amputación del contralateral es del 50% en los primeros 5 años y las tasas de mortalidad en igual período, rondan el 70% de los casos. ^(7, 8, 9)

El tratamiento básico para un buen manejo de la UPD incluye un estricto control metabólico, desbridamientos, descargas, (por ejemplo, aliviando 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 que son las que más probablemente llevan a la amputación, los avances terapéuticos han sido escasos. ^(10, 11)

El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) aplicado intralesionalmente fue desarrollado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, Cuba desde el 1988. Se logró su Licencia Sanitaria en el país desde el 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 uso del Heberprot-P en el 2007, en el país se han hecho múltiples estudios de farmacovigilancia y seguimiento de los casos, demostrando la seguridad del medicamento, su impacto en la disminución de las amputaciones mayores y en la sobrevida con calidad de los pacientes.⁽¹³⁾

En el 2012 comenzó la aplicación del Heberprot-P® en el policlínico “Ramón Balboa” del poblado de Guayos, municipio Cabaiguán, donde fueron tratados 167 pacientes, en el periodo del 2012 al 2019, con más de 1000 bulbos utilizados para cada dosis por paciente, lo cual llevó a los autores a 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 observacional descriptivo 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 de enero del 2012 a enero del 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 5cc de solución salina fisiológica, por vía perilesional, tres veces por semana hasta un máximo de 25 dosis. Se incluyeron indicaciones médicas como el control metabólico, la antibióticoterapia y los procedimientos menores (limpiezas quirúrgicas) previos a la aplicación del medicamento; 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 Spiritus.

La obtención de los datos fue realizada por la autora 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). Cada paciente participante firmó un modelo de consentimiento informado, previa lectura de la hoja informativa. En el mismo se explicó su voluntariedad de participación en el estudio y la posibilidad de retirarse de él sin daño a la calidad de su atención. Se explicó al paciente el procedimiento a realizar, ventajas, desventajas, reacciones adversas, los derechos y deberes de pacientes y familiares.

Resultados

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes según la edad y el sexo, obsérvese que 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
71- 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 la región maleolar (31,3 %), seguido del 2do a 4to artejo y metatarso (25,3 %) (tabla 2).

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

Localización/Topografía de la Lesión	No.	%
1er Artejo	8	11.9
2do artejo	1	1.4
2do a 4to y metatarso	17	25.3
3er artejo	2	2.9
Calcaneo	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 en la figura #1.

Figura #1: Topología de la UPD



Fuente: Base de Datos

La tabla 4 muestra la distribución de pacientes según el grado de afectación de la lesión según la clasificación de Wagner, nótese que predominaron los del grado II (72 %), seguido los del grado I (27%); ningún paciente presentó como grado IV.

Tabla 4- Distribución según el grado de afectación de la lesión según 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, nótese que 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
AMPUTACION 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 que 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 como se distribuyen los pacientes según edad, 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 grupo etario de 60 a 69 años (41,5%). La media de edad fue de 63,4 años. Bustillo y otros,⁽¹⁸⁾ hayan que de los 86 pacientes atendidos, 97,7% padecían diabetes tipo 2 y el grupo etario que predominó fue el de 50 a 59 años (26,7%) y el sexo de mayor frecuencia fue el femenino (52,3%).

Álvarez y otros,⁽¹⁹⁾ describe en su artículo relacionado con 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%). 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, sobrevida y calidad de vida relacionado con la salud de pacientes tratados Heberprot-P® en diferentes áreas de salud de la provincia de Sancti Spiritus exponen los siguientes resultados en los pacientes sobrevivientes: Cala y Ulloa (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 fue el femenino (65.6%) y esto coincide que el resultado de Martínez y Ulloa (Policlínico Centro, Sancti Spiritus, n=56), quien describe un predominio de pacientes incluidos en este grupo de edades (54,5%) y en el sexo femenino (55.5%). Además, Silva y otros,⁽²¹⁾ encuentran predominante de la misma manera el sexo femenino en su estudio (52.8%).

Rodríguez Gurri y González Expósito,⁽²²⁾ en su investigación sobre caracterización de pacientes con pie diabético, hace alusión a que los sitios más frecuentes según orden de aparición se describe de la siguiente forma: planta del pie (54,3%), los dedos (49,1%) y el calcáneo (32,1%). Esto coincide según

el artículo de Álvarez otros,⁽²³⁾ quienes señalan que los pacientes presentaron las lesiones predominan en la planta del pie (79,3%), seguido de las del calcáneo (58,2%) y con menos frecuencia en dorso del pie (21,6%).

Estos resultados no coinciden con los hallados por Álvarez López,⁽²⁴⁾ donde predominaron las lesiones en los dedos (69,5%), seguida de 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 según Pérez y Ulloa (Policlínico Los Olivos, Sancti Spiritus, n=73), quien en su estudio hace alusión a que resulta más frecuente la localización en la planta del pie en sentido general. Martínez y Ulloa (Policlínico Centro, Sancti Spiritus), sus resultados coinciden con que en la región plantar es la de mayor frecuencia de padecer pie diabético y establece su localización en el 2do a 4to artejo y metatarso, así como en el lateral.

Bus y otros⁽²⁵⁾ hayan un predominio de los pacientes con pie diabético según Wagner en grado III (74,4%), seguido del grado II (16,2%), no se reportaron pacientes en el grado I.

En su estudio Rodríguez Gurri,⁽²⁶⁾ hace referencia a que 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%), seguido de los del grado I (35,2%). Esto no coinciden con García Herrera,⁽²⁷⁾ que muestra un predominio de los diabéticos con grado III (58,3%), seguido de las lesiones grado II (46,9%) según Wagner.

Estudios de tesis refieren que entre 3 al 15% de los pacientes con UPD presentan úlceras profunda complicada y úlcera con gangrena localizada (Grado III y IV) de manera general entre fallecidos y sobrevivientes. Cala y Ulloa (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. Martínez y Ulloa (Policlínico Centro, Sancti Spiritus), refiere 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 Santandreu y otros⁽¹⁰⁾ señala que 71% de los pacientes tratados con el medicamento presentaron una cicatrización total, 24,4% una cicatrización parcial y solo 2,3% de los pacientes sufrieron una amputación mayor.

Según 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. Según Martínez y Ulloa (Policlínico Centro, Sancti Spiritus) ninguno de sus pacientes fueron amputados luego de ser tratados dentro de los pacientes sobrevivientes. Cala y Ulloa (Policlínico 1, Cabaiguán) describe que tan solo el 5% de sus pacientes sufrieron amputaciones mayores y un 18,3% amputaciones menores. Pérez y Ulloa (Policlínico Los Olivos, Sancti Spiritus) refiere que solo 1,4% presentaron 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 al pronóstico favorable del paciente al disminuir las complicaciones y el índice de amputaciones e ingresos en la atención secundaria.

Conclusiones

Podemos concluir que existió un predominio de los pacientes del grupo de edad de 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. International Diabetes Federation (2021) IDF diabetes atlas, 10th edn. International Diabetes Federation, Brussels. (en línea) Accedido Febrero 2022. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>.
2. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. 2019;47(1):22-7. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568613/>
3. Goyal, R., Jialal, I. (2019). Diabetes Mellitus Type 2. Europe PMC. (en línea) Accedido Febrero 2020. Disponible en: <https://europepmc.org/books/NBK513253;jsessionid=9B29ED092FE23B7A2FF63CD3E9685FC6>

4. Anuario Estadístico de Salud 2021. República de Cuba ISSN: 1561-4433. 2022. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diabetes Data and Trends. (en línea) Accedido Enero 2016. Disponible en: <http://apps.nccd.cdc.gov/DDTSTRS/default.aspx>
6. Oliver, T. I., & Mutluoglu, M. (2019). Diabetic foot ulcer. Europe PMC. (en línea) Accedido Febrero 2020. Disponible en: <https://europepmc.org/article/NBK/NBK537328>
7. Armstrong DG, Tan T-W, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. JAMA. 2023;330(1):62-75. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2806655>
8. 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;30:292-8.1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851557/pdf/nihms736422.pdf>
9. Lin C-W, Armstrong DG, Lin C-H, Liu P-H, Hung S-Y, Lee S-R, 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;7(1): e000795. Disponible en: <https://drc.bmj.com/content/bmjdr/7/1/e000795.full.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;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;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; 20:10-4. Disponible en: <https://www.scielosp.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;14(1):1-11. Disponible en: <https://bmcpharmacoltoxicol.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;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®. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul*. 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;46(4):337-48. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedmil/cmm-2017/cmm174d.pdf>
20. Mena Bouza Yusmila Zerelda, Mendoza Fonseca Nora Luisa. Caracterización de pacientes con pie diabético del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto", Guantánamo. *Rev. inf. cient.* [Internet]. 2018 Feb [citado 2023 Jul 21] ; 97(1): 1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332018000100002&lng=es

21. Silva Pupo Milena, González Moya Israel Alejandro, Valenciano García Yilena, González Cedeño Mileidys. Evolución de lesiones complejas en el pie diabético con uso de Heberprot-P®. AMC [Internet]. 2015 Ago [citado 2023 Jul 21]; 19(4):357-365. 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. 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
25. 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>
26. 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
27. García Herrera AL. El pie diabético en cifras. Apuntes de una epidemia. Rev Med Electrón. 2016 [acceso: 28/9/2024];38(4):514-516. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242016000400001&lng=es

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses respecto a este artículo.

Contribución de los autores

Conceptualización: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibargollin Ulloa, Florinda Hernández Rios, Ana Isabel López Cruz, Yimilsis Sánchez Gómez.

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

Análisis formal: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibargollin Ulloa, Florinda Hernández Rios, Ana Isabel López Cruz, Yimilsis Sánchez Gómez.

Investigación: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibargollin Ulloa, Florinda Hernández Rios, Ana Isabel López Cruz, Yimilsis Sánchez Gómez.

Metodología: Rafael Ibargollin Ulloa.

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

Recursos: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibargollin Ulloa, Florinda Hernández Rios, Ana Isabel López Cruz, Yimilsis Sánchez Gómez.

Validación: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibargollin Ulloa, Florinda Hernández Rios, Ana Isabel López Cruz, Yimilsis Sánchez Gómez.

Visualización: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibargollin Ulloa, Florinda Hernández Rios, Ana Isabel López Cruz, Yimilsis Sánchez Gómez.

Redacción – borrador original: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibargollin Ulloa, Florinda Hernández Rios, Ana Isabel López Cruz, Yimilsis Sánchez Gómez.

Redacción – revisión y edición: Michel Castillo Jiménez, Rafael Ibargollin Ulloa, Florinda Hernández Rios, Ana Isabel López Cruz, Yimilsis Sánchez Gómez.