República de Cuba
Universidad de Ciencias Médicas
Ciego de Ávila

Hospital Provincial Docente "Antonio Luaces Iraola"
Ciego de Ávila

Título: Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético isquémico.

Tesis para optar por el título de especialista de 1er Grado en Angiología y Cirugía Vascular.

Autor: Dr. Carlos Noel Torres Tamayo.

Ciego de Ávila
2019

República de Cuba
Universidad de Ciencias Médicas
Ciego de Ávila

Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” Ciego de Ávila

Título: Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético isquémico.

Autor: Dr. Carlos Noel Torres Tamayo.
Residente de cuarto año en Angiología y Cirugía vascular.

Tutor: Dr. Rolando Vega García.
Especialista de 1er grado en Angiología y Cirugía Vascular.
Profesor Asistente.

Tesis para optar por el título de especialista de 1er Grado en Angiología y Cirugía Vascular.

Ciego de Ávila
2019

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor de formación: Dr. Rolando Vega García por todo su apoyo y confianza depositada en mí en estos cuatro años.

A todos mis profesores, que con sus experiencias me dieron la oportunidad de crecerme en la vida profesional.

A mis compañeros de trabajo que sin su ayuda no fuese posible la realización de esta investigación.

A mis colegas del hospital de Ciego de Ávila por su apoyo a mi proceso de formación.

Un agradecimiento especial a mis pacientes que han sido la piedra angular de mi formación y que sin su participación esta investigación no existiría.

DEDICATORIA

A mis hijas queridas que ha sido mi fuente de inspiración.

A mi madre por su educación incondicional.

A mi esposa por su ayuda constante en esta investigación.

A mis familiares y amigos que de una forma u otra me ayudaron en mi carrera.

RESUMEN

Se realizó un estudio transversal analítico de tipo correlacional para determinar la efectividad del uso del Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético isquémico en pacientes intervenidos en el Hospital Provincial General Docente "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila, durante el periodo de mayo del 2016 a abril del 2018. El universo de estudio quedó conformado por 35 pacientes de edad adulta. Para el análisis de los datos se utilizó el programa Statistic, para determinar si es significativa cada variable con un nivel de significación de $p \leq 0,05$. Se aplicó la prueba T de student para la comparación de medias en variables cuantitativas con normalidad de los datos o su homóloga U de Mann-Whitney para el caso de que las variables no sigan una distribución normal. Predominaron los pacientes adultos y el sexo femenino. La mayoría de los pacientes presentaban diabetes tipo 2 y entre 10 y 20 años de evolución sin relación entre ellas. La lesión grado 4 según la clasificación de Wagner resultó la más observada y la mayoría de los pacientes necesitaron menos de 10 dosis de tratamiento con Heberprot-p. La desarticulación de los dedos predominó en las afecciones de úlcera isquémica y el desbridamiento en la gangrena, pero dichas diferencias no resultaron significativas. La infección del pie diabético isquémico, se encontró relacionada a una mayor estadía hospitalaria y la severidad de la infección no modificó el número de dosis de Heberprot-p aplicadas.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Pie diabético isquémico, Heberprot-p.

ÍNDICE

Contenido ***Páginas***

- **Introducción…….....1**
- **Objetivos……..... 5**
- **Marco teórico…… 6**
- **Método……. 20**
- **Análisis y discusión de los resultados…….. 26**
- **Conclusiones……..... 33**
- **Referencias bibliográficas……. 35**
- **Anexos……. 42**

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema sanitario con una repercusión importante tanto en ámbito social como en el económico a nivel mundial. Se estima que alrededor de 415 millones de personas padecen diabetes en todo el mundo, teniendo la mayoría un promedio de edad entre 40 y 59 años de edad, donde el 80% de ellas vive en países de ingresos medios y bajos, sin embargo, la diabetes tipo 2 representa el 85% y 95% del total de la diabetes en los países de ingresos altos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostica que para el 2040 esta enfermedad afecte a 642 millones de personas, lo que constituye un gran impacto para los sistemas de salud (1,2).

En los países desarrollados la mortalidad por diabetes mellitus ocupa entre el 4to al 8vo lugar en cuanto a causa fundamental de muerte y en los países menos desarrollado también ha venido ocupando un lugar importante dentro del cuadro epidemiológico (3).

En Cuba existe una evidente tendencia al incremento de la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad. Actualmente se contabiliza una cifra de 636 221 pacientes diabéticos en Cuba y en la provincia Ciego de Ávila se encuentran dispensarizados 10 041 enfermos (4).

Aproximadamente el 15 % de los diabéticos en algún momento de su vida presentan una úlcera en sus pies, considerada esta como un factor desencadenante de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores que se registran entre el 40 y el 70 % de estos enfermos. Las personas diabéticas se enfrentan a un riesgo de amputación 25 veces superior al de las no diabéticas y la prevalencia de la mortalidad, después de amputarlos, es de 39 a 80 %. Cabe señalar que la posibilidad de una amputación contralateral en los cinco años siguientes es de 85 % (2,5).

Los gastos estimados de una persona con DM de tipo 1 oscilan entre 1 262 y 3 311 euros/ persona/ año, mientras que para una con DM de tipo 2 se hablaría de cifras que oscilan entre 381 y 2 560 euros/ por persona /año. El costo anual de un paciente diabético con alteraciones en sus pies es alrededor de 20-60 000 dólares (6).

La diabetes mellitus es un problema de salud muy prevalente que afecta a millones de personas alrededor del mundo. Una de sus complicaciones crónicas es el pie diabético, el cual se define como cualquier tipo de lesión de localización inframaleolar que se presenta en un paciente diabético tanto de tipo 1 como de tipo 2, el cual en muchas ocasiones desarrolla úlceras, que pueden ser isquémicas o neuropáticas, sobre las que frecuentemente se desarrollan graves infecciones que pueden poner en peligro tanto la extremidad como la vida del paciente (7-9).

El pie diabético es definido por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular 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, produce la lesión o ulceración del pie”. Diversos estudios realizados en Cuba y otros países sobre la morbilidad y mortalidad del pie diabético (10-12), evidencian su impacto en la salud de la población diabética.

El síndrome del pie diabético representa una de las complicaciones crónicas de mayor morbilidad y discapacidad en los pacientes diabéticos en la actualidad. Las altas tasas de amputaciones causan un importante grado de invalidez con un elevado costo económico y social (13).

En Río de Janeiro, Brasil, la incidencia anual de amputaciones de miembros inferiores alcanza la cifra de 180 x 100 000 habitantes. La alta frecuencia con la que se presenta esta complicación de la diabetes ha sido reconocida a nivel mundial por su impacto sobre los sistemas de salud (14). El Consenso de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular estima que esta enfermedad se presenta entre el 8 y el 13 % de los diabéticos, (15) y el Consenso sobre cuidados del pie diabético de la Asociación Americana de Diabetes efectuado en Boston en el año 1999, estimó la prevalencia en el 15 % de los diabéticos (16).

El adecuado y precoz diagnóstico de la infección, el conocimiento de su gravedad, la detección precoz del microorganismo causante y su sensibilidad a diferentes antimicrobianos es necesario para efectuar un tratamiento temprano y apropiado (17).

El uso muy frecuente de antibióticos en estos pacientes hace que la aparición de resistencia a estos sea un factor a considerar en la elección de un tratamiento empírico, dado que la emergencia de estos microorganismos multiresistentes puede conllevar a un peor pronóstico y un mayor riesgo de amputación.

El Programa de Atención Integral al Paciente con Úlcera de Pie Diabético (PAIPUPD) (18), tiene como objetivo mantener la integridad del pie del paciente y prevenir las amputaciones, por lo que tras la generalización del uso del HeberprotP® se creó un protocolo de actuación para el tratamiento de las úlceras del pie diabético (UPD) en el cual se sugiere un esquema de tratamiento antimicrobiano para uso nacional.

Esto ha permitido la disminución de la incidencia del pie diabético, reducción significativa de los factores de riesgo de la enfermedad, reducción de la incidencia de amputaciones, reducción de los ingresos hospitalarios y de las muertes por esta causa. Estos resultados fueron publicados en el año 2004 por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (19).

Con la introducción del Heberprot-P, medicamento de probada efectividad en el tratamiento de las úlceras por pie diabético (20), en más de un 84,3 %, lo que favorece 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 con el mismo y requieran de una continuidad de tratamiento (21,22).

El Heberprot-P es un factor de crecimiento que estimula tanto la proliferación de fibroblastos como de células epiteliales. Está indicado, junto con otras terapias convencionales, para utilizarse en el tratamiento de las úlceras del pie diabético (neuropáticas o isquémicas), con la finalidad de estimular la formación de tejido de granulación útil (21).

En la provincia de Ciego de Ávila, existe el antecedente del estudio de Cañete y cols, en el año 2009, donde realizaron un estudio para sobre el tratamiento con Heberprot-P donde se obtuvieron buenos resultados, que fueron superiores en las úlceras grado 3 de Wagner, las reacciones adversas fueron pocas y la

que más se presentó fueron los tiriteos; las lesiones se encontraron con más frecuencia en los dedos de los pies. En este estudio predominaron los enfermos en la séptima década de la vida (22).

Motivados por las acciones farmacológicas de este producto, y los resultados clínicos precedentes, se decidió realizar la presente investigación con el objetivo de determinar los efectos benéficos del Heberprot-p en el tratamiento del pie diabético isquémico en el Servicio de Angiología del Hospital Provincial General Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Problema científico: ¿Cuál sería la efectividad del Heberprot-p en el tratamiento del pie diabético isquémico en pacientes intervenidos en el Hospital Provincial General Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila?

OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar la efectividad del Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético isquémico en pacientes intervenidos en el Hospital Provincial General Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Objetivos específicos

1. Caracterizar a los pacientes tratados con Heberprot-p según variables sociodemográficas.
2. Identificar en la población de estudio el tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de diabetes mellitus presente y grado de lesión según Clasificación de Wagner.
3. Evaluar la posible asociación de variables después del uso del Heberprot-p de acuerdo a dosis empleada, estadía hospitalaria y procederes quirúrgicos realizados.

Hipótesis: La correcta clasificación del pie diabético isquémico y el uso del tratamiento del Heberprot-p en dichos pacientes, podría resultar eficaz en su evolución satisfactoria y reducir tiempo de estadía hospitalaria así numero de amputaciones en pacientes tratados en el Hospital Provincial “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

MARCO TEÓRICO

El llamado pie diabético es considerado como una alteración clínica de base etiopatogénicos 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. Por tanto bajo esta denominación han quedado reunidos distintos tipos de fenómenos patológicos que aunque obedeciendo a variados mecanismos etiopatogénicos, tienen en común la localización del pie de estos pacientes. Sus factores determinantes son la macroangiopatía, la microangiopatía, la neuropatía y la infección (23).

El pie diabético constituye un serio problema de salud en Cuba y en el mundo. Las lesiones que se derivan de esta afección llevan a mutilaciones de estos enfermos por amputaciones. La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes en el mundo occidental, oscila entre el 5 y el 7 % de la población, y se estima que en el año 2025 habrá 300 millones de personas con diabetes en el mundo (24). Cuba no está ajena a estos pronósticos, por lo que resulta un tema de interés el tratar de curar las lesiones del pie diabético.

Al respecto, la úlcera del pie diabético (UPD) constituye la complicación más frecuente de la citada enfermedad, puesto que su incidencia anual representa 10 % en quienes la padecen y entre 5-7,5 % en los afectados por neuropatía periférica; más aún: se estima que el 15 % de las personas diabéticas presentarán úlceras en algún momento de su vida y que entre 10-30 % sufrirán amputaciones por esa causa. Las infecciones suelen preceder a la pérdida de algún miembro o parte de él, dado que alrededor de 60 % de las mutilaciones han sido atribuidas a úlceras infectadas, así como también la muerte de 50-60 % de los pacientes al lustro de habérseles cercenado una o ambas extremidades inferiores en un quirófano (24).

Otros autores plantean que esta cifra llega hasta un 20 % (23). 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 el 85 % de estas amputaciones viene precedido de una lesión del pie diabético (25).

La evolución de los diabéticos con una amputación mayor es mala, pues el 30 % fallecen en el primer año después de la intervención y al cabo de 5 años, el 50 % sufren la amputación de la otra extremidad inferior (26).

De hecho, la posibilidad de que los pacientes diabéticos experimenten una amputación menor o mayor en las extremidades inferiores es muy elevada respecto a otras personas que no padecen esa afección; tanto es así, que en numerosos estudios se asevera que la incidencia acumulada de amputaciones en la población con diabetes mellitus diagnosticada antes de los 30 años y una evaluación mayor de 10 años, supera 5 % en la DM de tipo 1 y 7 % en la de tipo 2. La úlcera del pie diabético, lejos de cicatrizar con facilidad, tiende a infectarse, a evolucionar hacia la gangrena y a conducir a la amputación de esa parte del cuerpo con relativa frecuencia (26).

Fisiopatología.

Existen distintas situaciones patogénicas en los enfermos diabéticos, como la neuropatía, la macroangiopatía, la microangiopatía y la infección que inicialmente predisponen y finalmente determinan la aparición y evolución de las diferentes alteraciones en sus pies y que conforman la entidad que denominamos pie diabético. Esto hace referencia al síndrome resultante de la interacción de factores sistémicos o predisponentes como la angiopatía, la neuropatía e infección sobre los que actúan factores externos ambientales o desencadenantes como el modo de vida, la higiene local, el calzado inadecuado. Ambos, predisponentes y desencadenantes, no tan sólo propician la aparición de callosidades y úlceras, sino que contribuyen a su desarrollo y perpetuación. La principal causa de lesión en el pie diabético es la utilización de un calzado inadecuado, que se sitúa como causa desencadenante en aproximadamente el 40% de los casos (27).

Otras causas menos frecuentes son la realización de una pedicura incorrecta, las lesiones térmicas y los traumatismos punzantes producidos por un cuerpo extraño. Cerca de la mitad de los enfermos diabéticos con úlceras en los pies presentan deformaciones en los mismos, y en el 12% de ellos, la deformidad es la causa directa de la lesión. Finalmente, existe un tercer grupo de factores agravantes o perpetuantes en el que pueden identificarse desde alteraciones isquémicas subclínicas, hasta necrosis tisular progresiva (27).

En síntesis, pues, y en el contexto de la fisiopatología evolutiva de una lesión en el pie diabético, deben considerarse tres tipos de factores: los predisponentes, que sitúan a un enfermo diabético en situación de riesgo de presentar una lesión; los desencadenantes o precipitantes, que inician la lesión; y los agravantes o perpetuantes, que retrasan la cicatrización y facilitan las complicaciones. Los factores predisponentes son aquellos que dan lugar a un pie vulnerable, de alto riesgo de desarrollar complicaciones. Pueden ser de tipo primarios: neuropatía, macroangiopatía y microangiopatía o secundarios relacionados con posición social baja, educación pobre, ser negligente (27).

La neuropatía produce en el pie un grado variable de alteración en la sensibilidad y que varía desde la disestesia a la anestesia. Supone la atrofia progresiva de su musculatura intrínseca y la sequedad de la piel, a la que va asociada en mayor o menor grado la isquemia, secundaria a la macroangiopatía. Una vez aparecida ésta, pasan a ejercer su acción los factores agravantes, entre los que se encuentran la infección y la propia isquemia. La primera puede provocar un daño tisular extenso, favorecida por la segunda que, además, actúa retrasando la cicatrización. Finalmente, la neuropatía evitará el reconocimiento tanto de la lesión como del factor precipitante (27).

Factores predisponentes.

a) Neuropatía:

Habitualmente, los enfermos diabéticos que desarrollan lesiones en el pie tienen como primer factor fisiopatológico una disminución de la sensibilidad. La hiperglucemia está invariablemente asociada a alteraciones en la conducción nerviosa como se ha comentado y los pies son altamente susceptibles de iniciar fases de hipoestesia. Son alteraciones que afectan tanto a las fibras sensitivas y motoras como al sistema autónomo. La neuropatía sensitiva altera inicialmente la sensibilidad profunda sentido de posición de los dedos del pie, reflejos intrínsecos de los mismos y posteriormente a la sensibilidad superficial táctil, térmica y dolorosa. La afectación motora está dada por la atrofia de la musculatura intrínseca del pie. Todo ello provoca acortamientos tendinosos y alteraciones en la distribución de las fuerzas que soporta el pie, iniciando y consolidando diferentes tipos de deformidades. Las más prevalentes son los

dedos en martillo y en garra, la prominencia de las cabezas de los metatarsianos y el desplazamiento anterior de la almohadilla grasa plantar ya atrofiada. Suponen un riesgo potencial de lesión, en función del aumento de la presión plantar máxima en zonas concretas del pie, propicias a desarrollar úlceras. A nivel cutáneo y subcutáneo, y debido a la glucosilación no enzimática de las proteínas del colágeno, las fibras se engrosan y aumentan su entrecruzamiento, dando lugar a una piel gruesa y firme, y a una restricción en la movilidad articular (28,29).

La afectación del sistema nervioso autónomo también contribuye a la aparición del síndrome, al disminuir la sudoración local, constituyéndose una piel seca, donde con facilidad se producen fisuras que pueden ser el inicio de úlceras e infecciones. Las úlceras neuropáticas son consecuencia de estímulos lesivos, no percibidos por el paciente, debido a la pérdida de la sensibilidad dolorosa. Estos estímulos suelen ser mecánicos, aunque también pueden ser térmicos y químicos. La ubicación más prevalente de las úlceras son las zonas de callosidades, secundarias a la presión plantar en la zona (28,29).

b) Macroangiopatía:

La isquemia es consecuencia de una macroangiopatía que afecta a las arterias de mediano y gran calibre. La enfermedad macrovascular arteriosclerótica no es cuantitativamente distinta en el enfermo diabético respecto al no diabético, en lo que respecta al depósito de calcio, colesterol, lípidos, papel de las plaquetas y emigración de las células musculares lisas, como ya se ha mencionado. No obstante, sí es una característica propia de la arterioesclerosis en el enfermo diabético la calcificación de la capa media arterial, que se interpreta secundariamente a la denervación simpática de la vasa vasorum, causada por la neuropatía autonómica. Cuando aparece esta calcificación, se altera la forma de la onda del pulso y eleva falsamente la presión en las arterias tibiales a nivel del tobillo. La arteriopatía en la DM muestra predilección por las arterias infrageniculares de la pierna, y tiende a ser bilateral y multisegmentaria. La prevalencia de la isquemia en los miembros inferiores por macroangiopatía es cuatro veces superior en el hombre y ocho veces superior en la mujer diabéticos respecto a la población general (29).

c) Microangiopatía:

La microangiopatía diabética afecta a los capilares, arteriolas y vénulas de todo el organismo. Esencialmente la lesión consiste en hipertrofia y proliferación de su capa endotelial sin estrechamiento de la luz vascular. La membrana basal está engrosada y contiene sustancia PAS positiva. Existe evidencia de que la aparición de la microangiopatía guarda relación con la duración y el control metabólico de la Diabetes Mellitus, ya que la hiperglucemia mantenida durante años sería la responsable de la biosíntesis de proteínas específicas que integran la membrana basal engrosada (29).

La gangrena digital en presencia de pulsos dístales se interpretaba como secundaria a la microangiopatía. Pero es debida a trombosis de arterias digitales producida por toxinas necrotizantes liberadas por distintos gérmenes, sobre todo Staphilococcus aureus (30).

El valor de la revascularización en tales situaciones ha sido cuestionado porque se consideraba que sería poco beneficiosa por la presencia de la microangiopatía. (30)

El engrosamiento de la membrana basal provoca el paso de albúmina al intersticio celular y la alteración en el intercambio de moléculas nutrientes, aspecto que puede interferir en el proceso de cicatrización, y tiene una causa plurifactorial. Por un lado, la hiperglucemia, por medio de la glucosilación no enzimática del colágeno y de los proteinglicanos. Por otro parte, la susceptibilidad genética y las alteraciones endoteliales producidas por los cambios de flujo y presión a nivel de la microcirculación debido a la neuropatía autonómica. Las alteraciones hemodinámicas consisten en la hiperemia microvascular reducida, es decir, en la vasodilatación reactiva reducida, que conduce a una disminución de la respuesta inflamatoria ante un traumatismo o una infección y en la disminución de la vasoconstricción inducida posturalmente, que comporta la distribución deficiente del flujo sanguíneo. Por tanto, la microangiopatía en el enfermo diabético, si bien tiene una importancia fisiopatológica demostrada en la lesión de la retina y del glomérulo renal, y asociada a hiperglucemia mantenida, en la instauración y proceso evolutivo de la neuropatía, tiene un papel secundario, todavía incierto, en la producción de las úlceras en el pie (30).

Cuadro clínico y diagnóstico.

El pie diabético es especialmente susceptible de desarrollar lesiones, fundamentalmente de tipo neuropático e isquémico, y cómo ambas pueden, de forma secundaria, complicarse por una infección con relativa facilidad. Por tanto, una valoración clínica correcta del pie en un enfermo diabético debe plantearse en términos de neuropatía, de isquemia y de infección, si bien, y como se ha descrito, pueden concurrir los tres factores en una misma lesión. La mayoría de los enfermos diabéticos que consultan por lesiones en el pie lo hacen debido a una úlcera provocada por un traumatismo indoloro, y sólo en un porcentaje muy bajo la consulta está motivada exclusivamente por dolor en reposo isquémico. El efecto más importante de la neuropatía periférica en el pie diabético es la pérdida de la sensibilidad, haciendo que el pie sea vulnerable al más mínimo traumatismo. La rotura de la piel, por leve que ésta sea, puede convertirse en una puerta de entrada bacteriana. Una infección tratada sin éxito puede provocar la gangrena y suponer una amputación. Una neuropatía severa puede implicar que un pie isquémico no presente dolor (30,).

Pie diabético Isquémico: En este tipo de pie diabético predomina la isquemia, estando ausente por lo menos un pulso arterial periférico (31).

Forma de presentación:

• Ulcera isquémica.

• Gangrena seca.

En el caso de un pie diabético isquémico se debe realizar estudio hemodinámico, sobre todo el caso que se plantea revascularizar, entre ellos: los índices de presiones tobillo-brazo, flujometría arterial, presiones segmentarias, pletismografía por compresiones alternas, así como la oscilografía, y presión transcutanea de oxígeno (31).

Tratamiento.

Existen varios esquemas de tratamiento el siguiente se realiza en base a la clasificación de Wagner (31).

La corrección metabólica, el control de los factores de riesgo y el reposo funcional de la zona afectada, son las medidas básicas esenciales en el tratamiento del pie diabético. La infección es una de las principales causas de

descompensación metabólica, por eso en los grados 3, 4 ,5 de la clasificación de Wagner se ingresará y hará tratamiento con insulina de acción rápida y controles seriados de glicemias (31).

Clasificación de Wagner (20,31):

• Grado 0 Ausencia de úlcera. Pie en riesgo (deformidad, hiperqueratosis)

• Grado 1 Úlcera superficial

• Grado 2 Úlcera profunda que incluye tendón y cápsula articular

• Grado 3 Úlcera profunda con abscesos, osteomielitis o sepsis articular

• Grado 4 Gangrena localizada (antepié o talón)

• Grado 5 Gangrena extensa

Establece seis categorías o grados. En la fase inicial o grado 0, la piel está intacta sin lesiones abiertas. Se trata del pie de riesgo. Existen zonas potenciales de úlcera como son los dedos en martillo, el hallux valgus, la prominencia de las cabezas de los metatarsianos o la deformidad de Charcot. Las lesiones hiperqueratósicas indican áreas de aumento de presión y deben considerarse como zonas preulcerosas en enfermos neuropáticos. Se incluye la presencia de neuropatía o isquemia aún sin deformidades. Cada grado subsiguiente de lesión indica una progresión en la severidad. Un grado 0 puede progresar a grado 5 si no se instaura las pauta de profilaxis correcta o no se trata adecuadamente. Debe evaluarse la presencia y el grado de isquemia pues va a determinar el pronóstico y el tratamiento a realizar. En general los grados del 0 al 3 suelen ser neuropáticos y del 4 al 5 neuroisquémicos, orientación que no debe presuponer que en los grados de 0 al 3 no pueda existir isquemia ni que en los grados 4 y 5 tenga necesariamente que haberla. El objetivo del protocolo de tratamiento es revertir el grado de lesión, con excepción del quinto al estadio 0 (20,31-33).

En cada uno de ellos debe valorarse la presencia de isquemia, de toxicidad sistémica y de osteomielitis, así como el grado de control de la glucemia. La clasificación descrita tiene la notable ventaja de su simplicidad, pero presenta inconvenientes derivados de algunas imprecisiones. Así, una lesión considerada como grado 0, es decir, sin rotura de la piel, podría presentar

numerosas callosidades, una ampolla o una isquemia crítica. Por otro lado, una úlcera grado 3, es decir, profunda y complicada, podría hacer referencia a una osteomielitis localizada en un pie bien perfundido con poco riesgo potencial de sufrir una amputación mayor, pero también a una fascitis necrotizante en un pie isquémico en la que la única opción es la amputación. Ante la presencia de una úlcera debería describirse, en nuestro criterio, su localización, morfología —tamaño, superficie, profundidad—, la presencia o ausencia de isquemia y/o de infección y la probable etiología (32).

En Cuba el profesor Mc Cook conformó una clasificación bastante utilizada que distribuye al pie diabético en neuroinfeccioso, isquémico e isquémico infectado. En el primero predomina la neuropatía y la infección de la úlcera y todos los pulsos periféricos de las extremidades inferiores estarán presentes, en el segundo habrá isquemia seca con la consecuente ausencia de pulsos periféricos y en el tercero predominará la isquemia y estará secundariamente infectado (31).

La gran dificultad radica en las úlceras grado 4 de Wagner donde se incorporan problemas de neuropatía con componentes isquémicos. La posibilidad de tener en nuestras manos un producto cubano que pueda utilizarse y ayudar a resolver estas úlceras es verdaderamente otra oportunidad que no se debe despreciar si tenemos en cuenta que el 85 % de los enfermos con úlceras diabéticas son amputados (20, 31,32).

El desarrollo de infecciones en el pie diabético es multifactorial. A la predisposición de los enfermos diabéticos a desarrollar úlceras de causa neuropática y a la propia macroangiopática, se asocia, como consecuencia de las alteraciones metabólicas, la alteración de la flora microbiana "fisiológica" de origen endógeno y el descenso en la eficacia de los mecanismos de resistencia a la infección (32).

Frykberg y colaboradores (33), en el trabajo Diabetic foot disorders. A clinic al practice guideline: for the American collage of foot and ankle surgeons and the american collage of foot and ankle orthopedic and medicine (2000); proponen modificar la clasificación de Wagner con dos sub-apartados (A) presencia de isquemia y (B) presencia de infección; En este sentido esta propuesta se ha

logrado en Cuba al distribuir la clasificación de Mc Cook según los grados de Wagner.

Finalmente las clasificaciones que, en criterio particular, se ajustan más al sistema nacional de salud cubano, se tiene mayor experiencia en su utilización y/o ayudan a una mejor comparabilidad de los resultados son:

Clasificación de Mc Cook (31):

A. Pie diabético neuroinfeccioso: La lesión inicial es del tipo de mal perforante plantar, del absceso, del flemón difuso, o de una asociación de estos.

B. Pie diabético isquémico: cuando la lesión inicial es del tipo de la úlcera o gangrena isquémica con independencia de que exista o no la infección sobreañadida.

• Mal perforante plantar:

Callosidad circunscrita, indolora, con eritema y formación de una flictena de contenido serohemorrágico primero, seropurulento y fétido después quedando constituida una úlcera con localización típica en los puntos de apoyo del pie.

• Celulitis (Flemón difuso):

Infección aguda del tejido celular sin tendencia a la limitación.

• Absceso:

Del latín abscessus = tumor. Colección de pus producida por una infección aguda. Se caracteriza desde el punto de vista clínico, por síntomas de inflamación aguda y anatómicos, por la colección de pus en una cavidad formada por la destrucción hística provocada por el proceso infeccioso.

• Gangrena Isquémica:

Mortificación celular precedida por síntomas de detención circulatoria, aguda o crónica localizada generalmente en dedos de los miembros inferiores.

• Úlcera isquémica:

Pérdida de continuidad en la superficie cutánea o mucosa causada por necrosis hística de la extremidad inferior.

C. El pie diabético isquémico infestado: Se había incluido como una tercera variante en la clasificación de Mc Cook, pero estudios más recientes han demostrado que el comportamiento y pronóstico de este grupo son similares a los de los pacientes con un pie diabético isquémico. Se utiliza actualmente para una rápida identificación de la asociación: isquemia e infección (31).

En la DM se observa el fracaso del proceso de reparación de los tejidos blandos periféricos distales con las características de las heridas crónicas. Estas muestran prolongadas reacciones inflamatorias celulares y no celulares que dificultan la transición a la fase de granulación, inhibiendo la contracción del borde y enlenteciendo la reepitelización. La hiperglucemia es el detonador de numerosos procesos que conducen al fenotipo proinflamatorio, prooxidante y prodegradativo de esas lesiones (33-35).

La evidencia ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen una reducción tisular de las concentraciones de factores de crecimiento epidérmico (FCE). Esta disminución afecta la cicatrización natural de las heridas y conduce a heridas crónicas que no cicatrizan y a úlceras del pie diabético (UPD), que posteriormente pueden llevar a la amputación de las extremidades. Más de la mitad de los pacientes con UPD tienen también una enfermedad vascular periférica, caracterizada por la alteración de la circulación de la sangre en las extremidades inferiores, que conlleva una falta de oxigenación del pie (conocido como pie isquémico). Las UPD isquémicas son las más difíciles de tratar y tienen un mayor riesgo de amputación (35).

La DM es la principal causa de amputación no traumática en los EE.UU, y en el 2008 ocasionó más de 70 000 amputaciones (36). En Brasil, la DM afecta a más del 7% de la población adulta y a muchos de estos pacientes les resulta difícil mantener un buen control glucémico. La población diabética estimada en Cuba es de aproximadamente 450 000 personas y hay 15 000 nuevos casos de UPD cada año. Entre 3 000 y 5 000 de estos pacientes están en riesgo de amputación (8,9).

En el tratamiento de la UPD se han aplicado agentes antimicrobianos, técnicas quirúrgicas y una amplia gama de enfoques terapéuticos basados en fármacos y dispositivos. Estas intervenciones han mostrado un éxito clínico limitado, incluso cuando han estado incluidas en un programa de atención integral de la

herida, y no hay evidencias de su impacto en las tasas de amputación. Las recidivas siguen siendo un problema que obstaculiza la eficacia clínica de las terapias actuales a corto plazo (37).

La aplicación tópica del factor de crecimiento humano se remonta a casi 30 años, momento de expectativas acerca de la existencia de una bala mágica para la curación de los tejidos. Dos factores principales redujeron el entusiasmo inicial: el descubrimiento casi simultáneo por las ciencias básicas de que los factores de crecimiento estaban involucrados en el crecimiento maligno y los resultados desalentadores de un ensayo clínico riguroso, en el que se administró FCE por vía tópica en heridas agudas inducidas y controladas experimentalmente en voluntarios sanos. La necesidad del acondicionamiento previo del lecho de la herida crónica y del aseguramiento de la biodisponibilidad local del factor de crecimiento para lograr la estimulación subsiguiente del receptor y la activación de señales posteriores, emergieron como conceptos paradigmáticos (38,39).

En Cuba se examinó la respuesta epitelial a la administración tópica diaria de tres concentraciones diferentes de FCE formuladas como una crema semisólida. Los resultados sugirieron una posible reducción de la biodisponibilidad de FCE por la acción de proteasas presentes en las heridas agudas controladas no infectadas (40). Esto resultó sorprendente pues en otros estudios se había establecido que la proteólisis afecta los factores de crecimiento y a sus receptores en circunstancias de cronicidad. En los estudios previos realizados en heridas controladas en ratones se había documentado la necesidad de una interacción prolongada entre el FCE y su receptor, para lograr una respuesta significativa del tejido de granulación. Nuestra investigación inicial indicó que el FCE se eliminó rápidamente del sitio de aplicación, probablemente por su degradación estimulada por las proteasas y la endocitosis mediada por el receptor. La media de los valores del tiempo de permanencia indicó que más del 60% de la cantidad administrada podía desaparecer rápidamente en las dos horas siguientes a la administración. El mensaje implícito en estos estudios fue que incluso las heridas agudas, limpias y controladas, pueden no constituir un sustrato adecuado para la integridad física y química del factor de crecimiento. Los resultados clínicos

desalentadores observados previamente podrían deberse a la limitación en su biodisponibilidad local (41-44).

Con el antecedente de las investigaciones realizadas, los científicos del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en La Habana, Cuba, desarrollaron el Heberprot-P, una composición farmacéutica patentada cuya formulación parenteral se basa en factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCEhr). En pacientes con UPD el producto se administra por infiltración intralesional para acelerar la curación de úlceras profundas y complejas, ya sean neuropáticas o isquémicas (40-44).

Desde entonces, la inyección local de FCE en las heridas diabéticas complejas se ha evaluado en varios ensayos clínicos en Cuba; los cuales han demostrado una favorable relación entre riesgo y beneficio, al acelerar la curación, reducir las recidivas y atenuar el riesgo de amputación. Los efectos adversos han sido predominantemente de leves a moderados (65.6% leve, el 28.6% moderado y severos sólo el 3.7%), los más frecuentes han sido dolor y sensación de ardor en el sitio de administración. El dolor reportado fue de intensidad leve a moderada y no se relacionó con la suspensión del tratamiento. En todos los ensayos con ambas dosis utilizadas (25 µg y 75 µg) se encontró una relación entre dosis y efecto asociada con la aparición de temblores y escalofríos. En la evaluación integrada de todos los ensayos se encontró una intensidad de leve a moderada y la aparición del síntoma no se asoció con la suspensión del tratamiento (40-44).

En las heridas con mal pronóstico la infiltración de FCE aumentó y aceleró la cicatrización hacia una respuesta rápida y sostenida. En términos globales se ha obtenido más de un 80% de granulación con Heberprot-P, en comparación con menos del 60% reportado con la atención estándar solamente. De los pacientes tratados con Heberprot-P en dosis de 75 µg, tres veces por semana hasta la granulación completa (o durante 8 semanas), en asociación con el tratamiento estándar, curó el 77% (40-44).

Es bueno señalar que estos productos y sustitutos de piel son mayormente usados en las úlceras grado 1 y 2 de Wagner y casi nunca en los otros grados pues no son útiles cuando hay un componente isquémico; sucede lo contrario con este producto cubano, el Heberprot-P (43,44).

Se estudió el efecto del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCE Hu-r) (44) sobre la restauración de daños en los nervios periféricos sometidos a traumas severos. La infiltración local del FCE Hu-r demostró ser eficaz en la atenuación de las consecuencias de la isquemia neurogénica y la protección del tejido blando periférico. Estas evidencias preclínicas permitieron el desarrollo de un producto, HEBERPROT-P, basado en el FCE Hu-r; una formulación inyectable que administrada a través de infiltración peri e intralesional, constituye un tratamiento adyuvante para acelerar la cicatrización de úlceras profundas, complejas, derivadas de este desorden metabólico, tanto neuropáticas como neuroisquémicas (45).

A partir de la demostración de que el HEBERPROT-P contribuía al restablecimiento del tejido de granulación, que es el material de soldadura de los tejidos ante los traumas abiertos, el CIGB y el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV) emplearon el HEBERPROT-P con éxito en un estudio clínico piloto entre los años 2001-02, en 29 pacientes diabéticos tipo 2 con micro y/o macroangiopatías vasculares, incluidos pacientes con episodios neuropáticos e isquémicos infecciosos, con úlceras mayores de 20 cm^2 (escala 3-4 de la clasificación de Wagner). Como resultado de este primer estudio, el 58% de estos pacientes logró salvar la extremidad y el número de recurrencias (nuevos episodios de amputación) fue notablemente bajo. A finales del 2005 se concluyó un estudio clínico Fase I-II en 41 pacientes, con resultados aún superiores de eficacia del producto, medido por el cierre total de la herida (cicatrización) en el 50% de los pacientes tratados y preservación de la extremidad en el 66% de éstos (46-48).

La terapia con HEBERPROT-P llena el espacio de una necesidad médica no satisfecha para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético, desde 1 hasta 80 cm2 de extensión, en pacientes neuropáticos o neuroisquémicos. Este tratamiento tiene ventajas que hasta el presente resultan únicas a nivel mundial (46):

• Estimula la granulación y la cicatrización de forma progresiva y sostenida

• Reduce el número de debridaciones e intervenciones quirúrgicas

• Reduce el número de recidivas

- Reduce el tiempo de cicatrización y con ello, las complicaciones derivadas, tales como la gangrena y la infección o sobre-infección, pues la herida se va haciendo más profunda y se requiere debridar más tejido o incluso llegar a amputar
- Reduce los costes por estadía hospitalaria
- Aumenta la calidad de vida y la recuperación funcional del paciente.

Este resultado de la biotecnología cubana, por su novedad y fortaleza de propiedad intelectual “Empleo de una formulación novedosa y un método de tratamiento para prevenir las amputaciones debido a la úlcera del pie diabético”. Patentada en: Argentina, Brasil, Canadá, Indonesia, Japón, Malasia, México, Tailandia y Chile. Otorgada en: Australia, China, Corea del Sur, Cuba, Europa, EEUU, Hong Kong, India, Rusia, Singapur, Sudáfrica y Ucrania), reúne todas las posibilidades para ser introducido, no sólo en nuestro sistema de salud, sino también en países donde la diabetes y sus complicaciones constituyen un peligroso flagelo, con un impacto directo en la cicatrización y cura de estas heridas complejas (46).

Las pruebas adicionales del Heberprot-P, terapia única y la primera de su clase, para el tratamiento de las heridas crónicas más complicadas y rebeldes con un alto riesgo de amputación, serían una oportunidad para evaluar el potencial del producto y para hacer frente a esta enorme necesidad médica no satisfecha en diferentes poblaciones de todo el mundo (49).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal analítico de tipo correlacional para determinar la efectividad del uso del Heberprot-P en el tratamiento del pie diabético isquémico en pacientes intervenidos en el Hospital Provincial General Docente "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila, de mayo de 2015 a abril de 2019.

Universo y muestra

El universo de estudio quedó conformado por 35 pacientes con diagnóstico de pie diabético isquémico, atendidos en el servicio de angiología del Hospital Provincial General Docente "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila, durante el periodo en que se enmarco el estudio. Se trabajó con la totalidad del universo por cumplir con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 25 años de edad y que firmen el consentimiento informado (ver anexo I).
2. Pacientes con diagnóstico de úlceras del pie diabético isquémico utilizando solo a partir del grado 2 según clasificación de Wagner.
3. Pacientes con lesiones de más de 1 cm^2.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con enfermedades crónicas descompensadas (cardiopatías, hepatopatías, insuficiencia renal crónica, anemia.); diagnóstico de procesos oncológicos de cualquier localización; medicamentados con corticosteroides o inmunosupresores.
2. Pacientes que padecieran de enfermedades psiquiátricas que comprometieran el tratamiento o las evaluaciones.
3. Pacientes con lesión isquémica extensas grado 5 según clasificación de Wagner.

Criterios de salida:

1. Pacientes que interrumpieran definitivamente el tratamiento por abandono voluntario.

2. Pacientes que presenten reacciones adversas graves al tratamiento del Heberprot-p.
3. Pacientes a los que se les realizó una amputación mayor y/o fallecieran.

Métodos

La obtención de los datos primarios se realizó a partir del registro de control de los pacientes incluidos a través de una planilla de vaciamiento (ver anexo II), la revisión de las respectivas historia clínicas individuales, de las que se extrajeron las variables de interés para el estudio y la base de datos globales de pacientes a los que se le aplicó Heberprot-p en Ciego de Ávila.

Modo de aplicación:

Heberprot-P® debe utilizarse siempre unido al cuidado adecuado de la úlcera del pie diabético, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y las curas sistemáticas. Se debe realizar el diagnóstico y el tratamiento precoz y adecuado de la infección de la úlcera previo al uso del medicamento. Se administrará a razón de 75µg, diluido en 5mL de agua para inyección, tres veces por semana, por vía perilesional e intralesional. Las administraciones se mantendrán hasta que se logre granulación completa de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se alcance un máximo de 8 semanas de tratamiento. Se debe descontinuar el tratamiento en los casos que se alcance tejido de granulación útil que cubra toda la extensión de la lesión o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm^2. Las infiltraciones deben hacerse después de realizada la cura de las lesiones, en los bordes de las úlceras, con agujas de 26Gx½" y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24Gx1½".

Se deben infiltrar primero las zonas más limpias de las lesiones y se debe cambiar de aguja en los diferentes sitios de punción a fin de evitar la transmisión de la sepsis de un sitio a otro. Posteriormente, la lesión debe cubrirse con un apósito de gasa humedecido con solución salina que mantenga el ambiente húmedo y limpio.

Si después de 3 semanas de tratamiento continuado no existe formación de tejido de granulación útil en el lecho de la úlcera, se debe evaluar el tratamiento y valorar otros factores que puedan dificultar la cicatrización.

Métodos del nivel empírico (Técnica de recolección de la información):

Observación: Para evaluar el comportamiento de la patología en cada paciente durante el tratamiento, es decir su evolución, así como la respuesta al tratamiento.

Revisión de documentos: Se utilizó la historia clínica individual y la base de datos globales de pacientes a los que se le aplicó Heberprot-p en Ciego de Ávila para obtener información sobre la patología, clasificación, seguimiento, y respuesta al tratamiento.

Entrevista: Creación de un instrumento que sirvió como guía para obtener información del paciente sobre respuesta al tratamiento, efectos adversos, etc.

Se realizó posteriormente un análisis del fenómeno estudiado, que permitió, a través del proceso de síntesis y generalización arribar a las conclusiones pertinentes.

Definición operacional de las variables

Variable	**Tipo**	**Operacionalización**		**Indicador**
		Escala	**Descripción**	
Edad	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión	Según años cumplidos	Número y porciento según grupos de edades
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico de pertenencia.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus	Cuantitativa continua	Menos de 10 años. 10 a 19 años. 20 a 29 años. 30 o más años.	Según tiempo transcurrido entre el diagnóstico de diabetes mellitus.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Tipo de diabetes mellitus	Cualitativa Ordinal	Tipo 1 Tipo 2	Según tipo de diabetes diagnosticada en el paciente.	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Grado de la lesión. *	Cualitativa ordinal	Grado 2 Grado 3 Grado 4	Según las características de la lesión. Clasificación de Wagner	Número y porcentaje según grupo de pertenencia
Tipo de pie diabético isquémico.	Cualitativa nominal politómica	Úlcera. Gangrena.	Según las características de la lesión.	Número y porciento según grupos

			Clasificación de Mc Cook.	de pertenencia
Pie diabético isquémico infectado.	Cuantitativa continua	Si No	Según presencia de la infección	Número y porciento según grupos de pertenencia
Clasificación de la infección. ***	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Severa	Según las características de la lesión	Número y porciento según grupos de pertenencia
Estadía hospitalaria durante el tratamiento	Cuantitativa discreta	De 1 a 5 días. De 6 a 10 días. De 11 a 15 días. Más de 15 días.	Según la estadía en el hospital luego de la intervención quirúrgica.	Número y porciento según grupos de pertenencia
Dosis empleada de Heberprot-p	Cuantitativa discreta	De 1 a 10. De 11-20. 21 o más.	Según el grado de granulación prevista en la evolución de la ulcera, dado en unidades.	Media y desviación estándar.
Procederes quirúrgicos realizados	Cualitativa ordinal	Desbridamiento. Amputación supracondílea. Amputación infracondílea. Amputación transmetatarsiana. Amputación transtarsiana. Desarticulación de dedos.	Según evolución del paciente y definición de procederes quirúrgicos.	Número y porciento según grupos de pertenencia

*** <u>Clasificación de la magnitud del daño según Wagner:</u>**

Grado 0: No hay ulceración pero sí factores de riesgo como deformidades, hiperqueratosis, etc.

Grado 1: Úlceras superficiales, las cuales no se extienden más allá de la dermis.

Grado 2: Úlceras profundas infectadas, pero sin abscesos u osteomielitis.

Grado 3: Úlceras profundas y extensas con la producción de abscesos y osteomielitis.

Grado 4: Gangrena limitada, es decir, necrosis en una parte de los pies, de los dedos, talón o planta.

Grado 5: Extensa necrosis del pie.

***** Clasificación de la infección:**

Leve: Grado 1, según clasificación de Wagner

Moderado: Grado 2 y 3, según clasificación de Wagner

Grave: Grado 4 y 5, según clasificación de Wagner

Procesamiento estadístico

Se elaboró un fichero de datos con la utilización del programa Microsoft Excel. Se emplearon métodos de estadísticas descriptivos, de distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Los resultados obtenidos se presentaron en tablas y gráficos diseñados al efecto, en las que se resumió la información con el fin de abordar cada objetivo específico planteado. Para evaluar la efectividad del tratamiento en los pacientes con pie diabético isquémico se realizó una tabla de contingencia de todas las variables de interés que incidieron o no en la patología estudiada. Para el análisis de los datos se utilizó el programa Statistic, para determinar si es significativa cada variable con un nivel de significación de $p \leq 0,05$. Se aplicó la prueba T de student para la comparación de medias en variables cuantitativas con normalidad de los datos o su homóloga U de Mann-Whitney para el caso de que las variables no sigan una distribución normal.

Aspectos Éticos

Para la realización de este estudio se tuvo en cuenta los principios éticos que rigen las investigaciones biomédicas (Declaración de Helsinki) y que se aplican en nuestro país (Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia). El protocolo de investigación fue presentado, revisado y aprobado por el Comité Ética y el Concejo Científico del Hospital “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila. Para la participación de los pacientes en el estudio fue obligatoria la obtención del consentimiento informado de los mismos.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según sexo y edad. Ciego de Ávila. 2019.

	Sexo	N	%	Media	Desv. típ.	p*
Edad	Masculino	15	42,9	70,6	9,6	0,978
	Femenino	20	57,1	70,7	11,0	
	Total	35	100,0	70,7	10,3	

*Prueba T para la igualdad de medias
Fuente: historia clínica.

La tabla 1 muestra la distribución de pacientes según las medidas de tendencia central y dispersión de las edades y el sexo de pertenencia.

Se pudo observar que la media de edades general de la serie fue de 70,7 años con una dispersión de 10,3 años.

Las femeninas predominaron con un total de 20 para el 57,1% mientras que se presentaron 15 masculinos para el 42,9%. Las medias de edades se presentaron casi idénticas en ambos sexos con 70,6 años y 70,7 años para los sexos masculino y femenino respectivamente, aunque en el último, los datos se encontraron más dispersos con una desviación estándar de 11,0 años en comparación con los 9,6 años de los primeros. Las pequeñas diferencias encontradas no resultaron significativas.

Según un estudio similar en Santiago de Cuba por Junco Gelpi y colaboradores (50), este refiere que existe una primacía de la úlcera del pie diabético en pacientes de 55-59 años y en las féminas lo cual se corresponde con lo hallado por otros autores (51,52).

Por otro lado en el estudio de Mass Basulto (53), esta refiere que la UPD fue más frecuente en el grupo de edad de 60 a 69 años y en el sexo femenino, en los que no se encontró en relación al sexo, una tendencia definida. En sentido general, se produjo un incremento del número de pacientes afectados por la enfermedad en la medida en que se incrementó la edad. Señala además que en cuanto a la edad, parece existir una mayor predisposición en edades avanzadas, alrededor de los 60-70 años (54,55).

Tabla 2.Distribución de los pacientes según tiempo de evolución y tipos de diabetes Mellitus. Ciego de Ávila 2019.

Tiempo de evolución de diabetes mellitus	Tipo de diabetes mellitus				Total		*p
	Tipo 1		Tipo 2				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Menos de 10 años	0	0,0	3	9,4	3	8,6	0,658
De 10 a 19 años	1	33,3	14	43,8	15	42,9	
De 20 a 29 años	2	66,7	11	34,4	13	37,1	
30 o más años	0	0,0	4	12,5	4	11,4	
Total	3	100,0	32	100,0	35	100,0	

*U de Mann-Whitney
Fuente: historia clínica.

La tabla 2 muestra la distribución de pacientes según el tipo de diabetes mellitus que presentaban y el tiempo de evolución de la enfermedad en cada uno de ellos según refirieron. Se observó que la mayoría presentó entre 10 y 19 años de evolución con un total de 15 pacientes que representaron el 42,9% del total, seguido por el grupo de 20 a 29 años con 13 de ellos para el 37,1% del total.

Entre los pacientes con diabetes tipo 1, el grupo más reportado resultó el de 20 a 29 años con 2 casos para un 66,7%, mientras que en el grupo con diabetes tipo 2, la mayoría se presentó entre las edades de 10 a 19 años con un total de 14 pacientes para el 43,8%.

Las diferencias porcentuales observadas entre ambos grupos de estudio, no resultaron significativas según el resultado de la prueba estadística utilizada.

En un estudio similar realizado por Sánchez Omitsu (56), este refiere que en su serie prevaleció la diabetes mellitus tipo 2 (67,9%) y el tiempo de evolución de la enfermedad osciló entre el debut y los 58 años, con una mediana de 15 años. Los datos obtenidos coincidieron con los resultados reportados por otros autores (57).

Otros estudios realizados (57,58), registran un promedio del tiempo de evolución de la enfermedad de base entre 14 y 20 años y la existencia de patologías asociadas como la hipertensión arterial y la dislipidemia considerados expresión de la enfermedad vascular periférica.

Tabla 3. Distribución de los pacientes según grado de la lesión y número de dosis de Heberprot-p. Ciego de Ávila. 2019.

Grado de la lesión	Número de dosis empleadas de Heberprot-p				Total		*p
	De 1 a 10		De 11 a 20				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Grado 1	2	8,0	0	0,0	2	5,7	0,786
Grado 2	6	24,0	2	20,0	8	22,9	
Grado 3	6	24,0	4	40,0	10	28,6	
Grado 4	11	44,0	4	40,0	15	42,9	
Total	25	100,0	10	100,0	35	100,0	

*U de Mann-Whitney
Fuente: historia clínica.

La tabla 3 muestra la distribución de pacientes según el grado de lesión que presentaron y la cantidad de dosis del medicamento que necesitaron recibir para la mejora del cuadro clínico.

Se pudo observar que la mayoría de los pacientes requirieron entre 1 y 10 dosis del medicamento, con un total de 25 de ellos en este grupo, mientras que solo 10, necesitaron entre 11 y 20 dosis.

El grado de lesión más representado resultó en grado 4 con 15 pacientes para un 42,9% del total, siendo también este grado el más representado en el grupo de pacientes que precisaron entre 1 y 10 dosis con 11 para un 44,0% de este, mientras que entre los que necesitaron de 11 a 20 dosis, predominaron los pacientes con grado de lesión 3 y 4 con 4 pacientes en cada caso, lo que corresponde al 40,0% de este grupo.

Refiere Junco Gelpi (50), que sin embargo, el predominio del grado de Wagner 1 en su casuística difiere de lo descrito en otros estudios (52,59), donde el primer lugar corresponde a los grados de Wagner 3-4 y en ocasiones al 5, con mal pronóstico clínico. Reportó que la administración perilesional del Heberprot-P® garantizó la granulación y epitelización de la úlcera de pie diabético en todos los enfermos tratados con el fármaco, de manera que su eficacia terapéutica, unida al control metabólico, la antibioticoterapia, el desbridamiento quirúrgico de la úlcera y la atención médica multidisciplinaria, evitó las amputaciones que seguramente antes, cuando no disponían del novedoso medicamento cicatrizante, habrían sido inevitables.

Mass Basulto (53), refiere en su estudio que atendiendo a la clasificación de Wagner, se obtuvo una mayor cantidad de pacientes afectados por la úlcera profunda (Grado 2); no obstante en los estudios similares revisados se observan diferencias, con predominio de pacientes con UPD de Grado 3 y Grado 1 (54,55).

Tabla 4. Comportamiento de los procederes quirúrgicos realizados y tipo de pie diabético isquémico. Ciego de Ávila. 2019.

Procederes quirúrgicos realizados	Tipo de pie diabético diabético isquémico				Total		*p
	Úlcera		Gangrena				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Desbridamiento quirúrgico	6	35,3	8	44,4	14	40,0	0,353
Amputación transmetatarsiana	1	5,9	3	16,7	4	11,4	
Desarticulación de dedos	10	58,8	7	38,9	17	48,6	
Total	17	100,0	18	100,0	35	100,0	

*U de Mann-Whitney
Fuente: historia clínica.

La tabla 4 muestra la distribución de pacientes según los procederes quirúrgicos realizados y la presencia de úlcera o gangrena en la evaluación diagnóstica.

Se pudo observar que la desarticulación de los dedos, resultó el proceder quirúrgico más frecuente en 17 pacientes para un 48,6% del total, seguido de cerca por el desbridamiento en 14 pacientes que representaron el 40,0%.

En los pacientes con diagnóstico de úlcera isquémica, el proceder quirúrgico más realizado resultó también la desarticulación de los dedos en 10 casos que representaron el 58,8% de este grupo, mientras que en los afectados de gangrena, el desbridamiento quirúrgico fue el más observado con 8 pacientes para el 44,4% de este último grupo.

Las diferencias porcentuales observadas no resultaron significativas, por lo que los procederes quirúrgicos, no se comportaron como una variable independiente del tipo de pie diabético isquémico.

En la investigación de Velásquez y colaboradores (60), 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 preclínica y de ensayo clínico fase I-II (61,62).

En el trabajo de Llanes BJA (63), se aprecia un predominio favorable de la resolución de la úlcera, con un 92.3%. Conesa González (64), 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 Orna (65), 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 en el tratamiento de esta enfermedad durante más de dos décadas, lo que ha tenido un significativo avance con la aplicación del Heberprot-P® (51,52). En contra de lo pronosticado estadísticamente en el mundo para esta evolución desfavorable y que es de un 40 a un 50% (66).

Aunque los porcientos de amputaciones 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 investigaciones consultadas 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 Cuba, como complicación del pie diabético se encuentra por debajo de la media mundial (67).

Rivero Hernández y col., (68), en La Habana, reportaron que 92,3% de los pacientes tratados presentaron una respuesta satisfactoria al Heberprot-P®. Solís Licea y col., (69), quienes detectaron que 82,7% de los pacientes ancianos con úlceras grado 3 de Wagner, respondían de forma favorable a la aplicación de este producto, previniéndose una amputación en un porcentaje similar al detectado en este estudio, resultado semejante a lo ocurrido luego de la extensión nacional del Heberprot-P (70).

Tabla 5. Distribución de los pacientes con pie diabético isquémico infectado. según estadía hospitalaria y Ciego de Ávila. 2019.

Estadía hospitalaria	Pie diabético isquémico infectado				Total		*p
	Sí		No				
	No.	%	No.	%	No.	%	
De 6 a 10 días	0	0,0	7	23,3	7	20,0	0,000
De 11 a 15 días	0	0,0	23	76,7	23	65,7	
Más de 15 días	5	100,0	0	0,0	5	14,3	
Total	5	100,0	30	100,0	35	100,0	

*U de Mann-Whitney
Fuente: historia clínica.

La tabla 5 muestra la distribución de pacientes según el total de días hospitalizados y la ocurrencia de infección.

Se pudo observar que la mayoría de los pacientes presentaron estadía hospitalaria entre 11 y 15 días con un total de 23 casos que representaron el 65,7%, todos a expensas del grupo de pacientes sin infección del pie diabético del que representaron el 76,7%.

Solo 5 pacientes necesitaron una estadía hospitalaria de más de 15 días y todos se correspondieron con la presencia de infección de pie diabético representando el 14,3% del total y el 100,0% de los infectados.

Las diferencias porcentuales observadas resultaron significativas, por lo que la aparición de infección, se encontró asociada a una mayor estadía del paciente hospitalizado.

Todos los autores que han trabajado el tema, refieren la cura total en un 70-80 % de los casos, lo cual también se cumple en la serie estudiada; sin embargo, es poco tratada la variable evolución de la UPD según tiempo de tratamiento. Sin embargo en uno de los estudios revisados, se analiza dos casos de UPD grave, se dice que el tiempo de remisión total fue de 42 y 49 días respectivamente (71).

Sánchez Omitsu (56), refirió en su estudio que según la clasificación de Wagner, predominaron las úlceras grado 3 (57,5%). Se obtuvo un comportamiento similar en cuanto a la respuesta al tratamiento (78,6%) para ese tipo de úlceras profundas, con signos de infección y 81,5%, en aquellas menos extensas y profundas que se clasificaron como grado 2 de Wagner. Se debe señalar que 50,0% de los casos evaluados como grado 4, respondieron favorablemente al tratamiento.

Tabla 6. Distribución de los pacientes según clasificación de la infección y número de dosis de Heberprot-p. Ciego de Ávila. 2019.

Clasificación de la infección	Número de dosis empleadas de Heberprot-p				Total		*p
	De 1 a 10		De 11 a 20				
	No.	%	No.	%	No.	%	
No presenta	22	88,0	8	80,0	30	85,7	0,528
Leve	2	8,0	1	10,0	3	8,6	
Moderada	1	4,0	1	10,0	2	5,7	
Total	25	100,0	10	100,0	35	100,0	

*U de Mann-Whitney
Fuente: historia clínica.

La tabla 6 muestra la distribución de los pacientes según la clasificación de infección presentada y el número de dosis de Heberprot-p que necesitaron.

Se pudo observar que 30 pacientes no presentaron infección para un 85,7% del total, 22 de ellos en el grupo que requirió entre 1 y 10 dosis de Heberprot-p del que representaron el 88,0% y 8 en el grupo que recibió de 11 a 20 dosis de Heberprot-p para un 80,0% de este último.

Las infecciones leve y moderada se presentaron en 3 y 2 pacientes respectivamente, para un 8,6% y 5,7% por ese orden, con distribuciones muy homogéneas entre ambos grupos analizados por lo que no se presentó difer encias significativas en este análisis y las dosis de Heberprot-p aplicadas, no se relacionaron con la clasificación de la infección en los pacientes de la muestra.

Fernández-Montequín expuso los 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 (72,73).

En un estudio similar realizado en Ciego de Ávila, Cuba, por Pérez Prada (74), este refirió que la clasificación leve de la infección solo se observó en el 5 % de los casos, mientras que la moderada aparecía en el 79 % con porcentajes no muy distantes entre ambos grupos. La clasificación grave se observó en el 16 % de los casos con distribución homogénea en cada grupo.

La bibliografía consultada sugiere que con el uso del Heberprot-P® se logra curar las úlceras del pie diabético en los grados del 2 al 4 de la clasificación de Wagner e incluso en las úlceras isquémicas de la clasificación etiológica, y también las del pie diabético neuroinfeccioso, isquémico y neuroisquémico, lo cual resalta la efectividad del producto (75-77).

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. Los resultados evidencian y sobre todo, ratifican, la efectividad del Heberprot P en la atención de los pacientes afectados por UPD.

CONCLUSIONES

Predominaron los pacientes adultos mayores y el sexo femenino. La mayoría de los pacientes presentaban diabetes tipo 2 y entre 10 y 20 años de evolución sin relación entre ellas. El grado 4 de lesión resultó el más observado y la mayoría de los pacientes necesitaron menos de 10 días de tratamiento. La desarticulación de los dedos predominó en las afecciones de úlcera y el desbridamiento quirúrgico en la gangrena, pero dichas diferencias no resultaron significativas. La infección del pie diabético isquémico, se encontró relacionada a una mayor estadía hospitalaria y la severidad de la infección no modificó el número de dosis de Heberprot-p aplicadas.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Atlas de la Diabetes FID (7ma edición. Actualización de 2015). Disponible en :http://www.fundacióndiabetes.org/key-message.html
2. Rincon Y, Gil V, Pacheco J, Benítez I, Sánchez M. Evaluación y tratamiento del pie diabético. Rev Venez Endocrinol Metab. 2012:10(3):176-87.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care. 2014;37(Supplement 1): S14-S80.
4. Hernández Yero JA. Diabetes mellitus, hacia dónde vamos y cómo enfrentarla en el siglo XXI. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2013 Abr [citado 17 Fe 2015]; 24(1): 1-2. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000100001&lng=es
5. Acosta-Reyes MR, López A, Álvarez O, González AM, Acosta Altamirano G. Evaluación económica del uso de factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (FCErh) en población mexicana con pie diabético en el Sector Salud. Rev Hosp Jua Mex. 2014; 81(3):147-53.
6. del Castillo Tirado R A, Fernández López JA, del Castillo Tirado FJ. Guía de práctica clínica en el pie diabético. Archivos de Med. 2014;10(2):1-7.
7. González del Castillo J, Blanes Mompo JI. Aspectos fundamentales a tener en cuenta en la atención en urgencias al paciente con infección del pie diabético. Emergencia. 2012; 24(3):211-8. Acceso: 8 Jun 2015. Disponible en: http://demos.medynet.com/ojs/index.php/emergencias/article/view/882
8. Anuario Estadístico de Salud 2014 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2014;203:17-199. Acceso: 6 Jun 2015. Disponible en: http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf
9. Estadísticas sanitarias mundiales 2014. Ginebra: OMS; 2014. Acceso: 8 Jun 2015]. Disponible en: http://www.who.int/iris/handle/10665/131953
10. González Acosta S, Calaña González Posada B, Marrero Rodríguez I, López Fernández R. Evolución clínica del tratamiento en el pie diabético con Heberprot-P o con el método convencional. Rev Ang y Cirug Vasc 2012 (citado 12 de noviembre 2014).Disponible

en:http://scholar.google.com.cu/scholar?q=Apligraf+para+diabeticos&hl=es&btnG=Buscar&lr.

11. Hernández Rivero MJ, Llanes Barrios JA, Acosta Lapera DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular 2009;10(1):3-11.
12. Junco Gelpi DA, Moncada Joseph O, Montoya Cardero LE, Blanco Trujillo F, Hernández González JC. Eficacia del Heberprot-P® en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. MEDISAN 2012;16(11):1710.
13. Casanova Moreno MC, Trasancos Delgado M. Ancianos con diabetes mellitus de tipo 2: retos actuales para la salud pública cubana. MEDISAN [Internet]. 2013 Ago [citado 17 Feb 2015]; 17(8): 2093-2095. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000800001&lng=es.
14. Mantovani AM, Fregonesi CEPT, Pelai EB, Mantovani AM, Savian NU, Pagotto P, et al. Estudo comparativo das representações sociais sobre diabetes mellitus e pé diabético A comparative study of social representations of diabetes mellitus and diabetic foot Estudio comparativo de las representaciones. Cad Saúde Pública[Internet]. 2013[citado 12 Feb 2015]; 29(12):2427-2435.Disponible en: http://www.researchgate.net/profile/Alessandra_Mantovani/publication/259394918_A_comparative_study_of_social_representations_of_diabetes_mellitus_and_diabetic_foot/links/00b4952f2299cad2a7000000.pdf
15. Morales Florat JL, Vázquez Torres M, Gutiérrez Postigo Y. Experiencia del programa de atención integral a pacientes con pie diabético. REIQ[Internet]. 2011[citado 12 Feb 2015];14(4):208-12.
16. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. Eur Heart J[Internet]. 2013[citado 12 Feb 2015];eht149. Disponible en: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/05/13/eurheartj.eht149.full
17. Hernández M, Álvarez JA, de Vaca FC, Cuevas A, Ramírez AJ, Ramírez WA, et al. Microbiología del pie diabético: ¿es útil el cultivo tomado con hisopo?. Gac Méd Méx. 2012;147:117-24.

18. Protocolo de actuación para el tratamiento de las úlceras del pie diabético. En: Ferrer ME, Galban RE, editores. Infiltración del Heberprot-P. 3ed. La Habana: Elfos; 2014. p. 61-85.
19. Rivero Fernández F. Resultados de un modelo de atención preventiva del pie diabético en la comunidad. Sociedad Iberoamericana de Información Científica; 2010.
20. Fernández Montequin José, Mena Gabriela, Santiesteban Llipsy. Treatment and recovery of Wagner 5 diabetic foot with Heberprot-P. Biotecnol Apl [Internet]. 2010 Jun [citado 23 Feb 2015]; 27(2): 113-115. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200005&lng=es.
21. Berlanga J, Fernández JI, López E, López PA, Río Al, Valenzuela C, et al. Heberprot-P: a novel product for treating advanced diabetic foot ulcer. MEDICC Rev [Internet]. 2013 Jan [citado 23 Feb 2015]; 15(1):11-15. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1555-79602013000100004&lng=en.
22. Cañete CM, Pacheco HG, Montiel MS, GarcíaI RV. Tratamiento con Heberprot-P en Ciego de Ávila. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2009, 10(1):12-21.
23. Rivero FE. Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela. Biotecnol Apl [Internet]. 2010 Jun [citado 23 Feb 2015];27(2):101-109. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200004&lng=es.
24. Feudtner C. Diabetes: la paradoja de la tecnología moderna. Bol Org Mundial Salud. 2011;89:90–91.
25. Fernández Montequín J. Intralesional injections of Citoprot -P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. Int Wounds J. 2007;4(4):333-43.
26. Blanes JI, Doiz E, Merino R, Lozano F, del Castillo JG, Barberán J, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. Rev Esp Quimioter. 2011;24(4):233-62.

27. Boada A. Lesiones cutáneas en el pie diabético. Actas Dermo-Sifiliogr. 2012; 103(5): 348-356.
28. López JC. Prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la Clínica Hospital del ISSSTE en Mazatlán, Sinaloa. Rev Esp Méd Quirúrg. 2011; 16(2): 71-74.
29. Fernández Montequín J. Macroangiopatía diabética. Actualización. Actualidad en Angiología. CNICM: Marzo de 2009.
30. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis. 2012; 54(12):e132-e173.
31. Mc Cook J, Montalvo DJ, Ariosa C Mc, Fernández HP. Hacia una clasificación etiopatogénica del llamado pie diabético. Angiología. 1979;31(1):7-11.
32. Cavorsi J, Vicari F, Wirthlin DJ, Ennis W, Kirsner R, O'Connell SM, et al. Best-practice algorithms for the use of a bilayered living cell therapy (Apligraf) in the treatment of lower-extremity ulcers. Wound Repair Regen. 2006;14(2):102-9.
33. Frykberg GR, Armstrong GD, Giurini J, Edward A, Kravettle M, Kravitz S, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practic e guideline: for the american collage of foot and ankle surgeons and the american collage of foot and ankle orthopedic and medicine. The Journal of Foot & Ankle Surgery. 2000;39(5):1-60.
34. Fernández Montequín JI, Berlanga Acosta J, López Saura P, López Mola E, Herrera Martínez L, Yeras Alós I. Infiltración del Heberprot-P un tratamiento eficaz para la úlcera de pie diabético. Biotecnología Aplicada. 2009;1(1):1-106.
35. Schultz G, Berlanga J, Cowan L, Stechmiller J. Linking the advanced glycation endproducts/ receptor for advanced glycation endproduts pathway in diabetics with inflammation and topical antiinflammatory treatments of chronic wound. In: Chandan S, editor. Advances in Wound Care. Columbus (US): Ohio State University Medical Center; 2009. Chapter 44. Vol 1.

36. CDC Online Press Release [Internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention (US); [reviewed 2012 Nov 12; cited 2012 Sep 18]. Disponible en: www.cdc.gov/diabetes/
37. Dalla PL, Faglia E. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies for clinical approach. Curr Diabetes Rev. 2006 Nov;2(4):431–47.
38. Cohen IK, Crossland MC, Garrett A, Diegelmann RF. Topical application of epidermal growth factor onto partial-thickness wounds in human volunteers does not enhance reepithelialization. Plast Reconstr Surg. 1995 Aug;96(2):251–4.
39. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen. 2003 Mar;11 Suppl 1:S1–28.
40. Caussa J., Vila E. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF): Innovación y Seguridad. [Citado el 08 de Dic. De 2016]. Disponible desde:https://co.fagron.com/sites/default/files/epifactor_abril_2014_0.pdf
41. Valenzuela C, Tuero A, Garcia E, Gonzales O, Del Rio A, Yera I, Fernandez J, Lopez P. Granulation response and partial wound closure predict healing in clinical trials on advanced diabetes foot ulcers treated with recombinant human epidermal growth factor. Diabetes Care [internet]. 2014, Feb. [citado el 23 de May. de 2017]; 36(2):210-5. Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966096
42. Mass G, Rodríguez T, Torres F, Vidal G. Efectividad del Heberprot-P en la ulcera de pie diabético en una área de salud. Revista Finlay [internet].2014, Jun. [Citado el 05 de Set. de2016]; 4(2). Disponible desde: http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/255/1297
43. Llanes J, Acosta Y, Martínez Y, Melgarejo B, Torres A. Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular[internet].2015, Jul-Dic. [Citado el 08 de Dic. de 2016]; 16(2). Disponible desde: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16820037201500020 0003
44. Yang S, Geng Z, Ma K, Sun X, Fu X. Efficacy of Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A

Systematic Review and Meta-Analysi. Int J Low Extrem Wounds [internet].2016, Jun; [citado el 23 de May. de 2017]; 15(2):120-5. Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151755

45. Gomez R, Aguilar F, Lozano A, Teran J, Fabian M, Kresch N, Garrido X, Garcia A, Bondani A, Bierzwinsky G; Contreras J. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: A randomized double-blinded controlled trial. Wound repair Regen [internet]. 2014, Jul-Aug; [citado el 24 de May. de 2017]; 22(4):497-503. Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041620
46. Baldomero JE, Silva R, Herrera L, López P, del Río A, Saurí JE, et al. Implementation of an integral health program for diabetic foot ulcer patients by using Heberprot-P at the primary health attention level in the municipality of Playa, in Havana, Cuba. Biotecnol Apl[Internet]. 2014[citado 12 Feb 2015];27(2):[aprox. 3p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200010&lng=es.
47. Hernández Rivero MJ, Llanes Barrios JA, Acosta Lapera DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2009;10(1):3-11. [citado 12 Feb 2015]; Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang02109.pdf
48. Basulto GMM, Rodríguez TC, Torres FAT, Cabrera GV, Ávila AM, Abad JAA. Efectividad del Heberprot P en la úlcera de pie diabético en un área de salud. Rev Finlay. 2014; 4(2): 85-89.
49. Martínez P, Aguilera M. Impacto del uso del Heberprot-P en el municipio Cacocum en 2012. CCM[Internet]. 2014[citado 12 Feb 2014];17(2):[aprox. 3p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000200025&lng=es
50. Gunco Gelpi DA y colaboradores. Eficacia del Heberprot-P® en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. Hospital General Universitario “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, Santiago de Cuba, Cuba. MEDISAN 2012;16(11):1707.

ANEXOS

Anexo I

Acta de Consentimiento Informado

Compañero (a) Paciente:

Por este medio le comunicamos a usted que ha sido escogido (a) para la realización de una investigación donde usted será el objeto de estudio sobre la efectividad del uso del Heberprot-P en el tratamiento de del pie diabético isquémico. Esperamos su ayuda y facilitación de los medios de información.

Si desea usted participar en el estudio exponga aquí su consentimiento:

Yo_____ he tenido contacto con el Dr. Carlos N. Torres Tamayo y el resto del equipo de investigadores que me han explicado todos los aspectos relacionados con el estudio; he podido hacer preguntas y aclarar todas mis dudas acerca del mismo, recibiendo respuestas satisfactorias.

Comprendo que mi participación es voluntaria, que puedo retirarme cuando lo desee del mismo, sin que sea necesario explicar las causas y sin afectar las relaciones con los médicos que me atienden y para expresar libremente mi conformidad de participar en el estudio firmo el siguiente modelo.

Nombre y Apellidos del paciente_____

Firma del paciente: _____

Anexo II.

Planilla de recogida de datos

Fecha: _____

Datos Generales:
Nombre: _____
Edad:_____ Teléfono: _____
Dirección Particular: _____
Municipio: _____ Provincia: _____

Tiempo de diabético:
_____ Menos de 10 años.
_____10 a 19 años.
_____20 a 29 años.
_____30 o más años.

Tipo de diabetes mellitus:
_____ Tipo 1
_____Tipo 2

Grado de la lesión:
_____ Grado 2
_____Grado 3
_____Grado 4

Tipo de pie diabético isquémico:
_____ Úlcera.
_____Gangrena

Pie diabético infectado:
_____ Si
_____No

Clasificación de la infección:
_____Leve
_____Moderada
_____Severa

Sexo:
_____Masculino
_____Femenino

Estadía hospitalaria durante el tratamiento:
_____ De 1 a 5 días.
_____De 6 a 10 días.
_____De 11 a 15 días.
_____Más de 15 días.

Dosis empleada de Heberprot-p:
_____ De 1 a 10 unidades.
_____De 11-20 unidades.
_____21 o más unidades.

Procederes realizados:
_____ Desbridamiento.Amputación supracondílea.
_____Amputación infracondílea.
_____Amputación transmetatarsiana.
_____Amputación transtarsiana.
_____Desarticulación de dedos.