



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**TEMA**

***Frecuencia de Amputaciones Mayores en Pacientes Atendidos en la Unidad de Pie Diabético que recibieron como terapia coadyuvante Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante en el Hospital Guayaquil " Dr. Abel Gilbert Pontón," de Enero a Diciembre del año 2013.***

**YAZMIN ANDREA ZAMBRANO AYOUB**

**Autor**

**DRA. DENISSE DVORQUEZ MONCAYO**

**Magister en Salud Pública**

**Tutor**

**Guayaquil 2014**

***Frecuencia de Amputaciones Mayores en Pacientes Atendidos en la Unidad de Pie Diabético que recibieron como terapia coadyuvante Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante en el Hospital Guayaquil " Dr. Abel Gilbert Pontón," de Enero a Diciembre del año 2013.***

**AUTOR:** Yazmin Andrea Zambrano Ayoub.

**RESUMEN**

La Diabetes Mellitus constituye un importante problema de salud pública, siendo considerada incluso, una epidemia en el mundo. Su constante aumento también ha producido un mayor número de sus complicaciones crónicas, siendo las más frecuente, el pie diabético, acompañado de un elevado índice de amputaciones de miembros inferiores.

El objetivo de nuestro estudio fue la de evaluar el tratamiento de las úlceras por pie diabético en estadios avanzados y con alto riesgo de amputación, con factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (Heberprot-P) como tratamiento coadyuvante, para valorar si se podría llevar a la disminución de las amputaciones mayores en este grupo de pacientes.

Es un estudio descriptivo transversal retrospectivo que incluyó un total de 195 pacientes que recibieron el tratamiento; con lesiones grado 3, 4, 5 según Wagner. Se pudo ver que de los 195 pacientes, únicamente 10 (5.13%) se sometieron a una amputación mayor, sobre los 185 pacientes (94.87%) que salvaron su extremidad. Concluyendo así que existió una frecuencia de amputaciones mayores inferior al 10% en aquellos pacientes con alto riesgo y tratados con este medicamento.

**PALABRAS CLAVES:** Pie Diabético, Amputación Mayor, Frecuencia de Amputaciones, Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is an important public health problem, being considered also as a worldwide epidemic. Its increasing in global incidence has also produced a greater number of chronic complications, one of the most frequent, the diabetic foot, accompanied by a high rate of lower limb amputations.

The aim of our study was to evaluate the treatment of diabetic foot ulcers in advanced stages and at high risk of amputation, with epidermal growth factor (Heberprot-P) as a coadjuvant treatment, to evaluate if major amputations could be decreased in this group of patients.

It is a retrospective cross-sectional descriptive study that included a total of 195 patients receiving treatment; classified as Wagner's grade 3, 4, 5. It is shown that of the 195 patients, only 10 (5.13%) underwent amputation vs the 185 (94.87 %) who saved his limb. With this we concluded that the frequency of major amputations in patients at high risk and treated with Epidermal Growth Factor was less than 10%.

**KEY WORDS:** Diabetic foot, Major Limb Amputation, Frequency of Amputation, Epidermal Growth Factor.

## I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a los datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del año 2011 en Ecuador, la diabetes se la ha considerado como la primera causa de muerte y como la primera causa de amputaciones no traumáticas, alcanzando más del 84% de estas. Siendo el Guayas una de las provincias con mayor tasa de incidencia, causando gran impacto sobre los sistemas de salud. <sup>(1)</sup> El síndrome de pie diabético actualmente es una de las complicaciones crónicas que causan mayor morbilidad y discapacidad en los diabéticos; se dice que aproximadamente un 15% de los pacientes con Diabetes Mellitus desarrollan úlcera en algún momento de su vida y que de estos, un 10 al 30% progresan a la amputación. <sup>(2)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, el pie diabético se lo define como aquella infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica. <sup>(3)</sup>

En enero del 2013 se fundó la unidad de atención integral de pie diabético en el Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón, la cual se encargaría de la detección oportuna, manejo apropiado de la diabetes y sus complicaciones. En este centro se implementaría el llamado Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (Heberprot-P), un medicamento utilizado en las úlceras complejas por pie diabético para ayudar a estimular su cicatrización. Se trata de una molécula proteica que viene en forma liofilizada en bulbos de vidrio, la cual se infiltra por vía intralesional y perilesional, 3 veces por semana, estimulando la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales de vasos, llevando a la formación de tejido de granulación útil en la úlcera para su posterior cicatrización y reduciendo así el riesgo de amputación en estos pacientes. <sup>(4, 5)</sup>

Este estudio nos ayudaría a conocer si lo implementado podría ayudar a disminuir la frecuencia de amputaciones mayores en pacientes con úlceras severas, logrando al mismo tiempo un mejor estilo de vida en esta población.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS:

En el Hospital Guayaquil "Dr. Abel Gilbert Pontón", se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo, en el periodo de enero a diciembre de año 2013, estudiando la frecuencia de amputaciones mayores que hubo en pacientes con úlcera de pie diabético y que fueron tratados con factor de crecimiento epidérmico humano recombinante dentro del periodo ya mencionado.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el tratamiento de las úlceras por pie diabético, en estadios avanzados (Wagner 3, 4, 5), con factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (Heberprot-P), utilizándolo en la práctica médica habitual como tratamiento coadyuvante, para valorar si se podía llevar a una disminución de las amputaciones mayores en este grupo de pacientes con alto riesgo de la misma.

La muestra y procedencia de los sujetos de estudio fueron todos aquellos pacientes que asistieron al hospital con diagnóstico de úlcera de pie diabético, atendidos en la Unidad Integral de Pie Diabético y que hayan recibido tratamiento con Factor de Crecimiento Humano Recombinante de forma ambulatoria, 3 veces a la semana.

Se tomó en cuenta el sexo, la edad, tipo de diabetes, tiempo de evolución de la enfermedad, el estadio de la úlcera según la clasificación de Wagner, el número de ampollas utilizadas, el tiempo de evolución de la úlcera y si el tipo de amputación mayor fue suprarotuliana o infrarotuliana.

Los criterios de inclusión de este estudio fueron: pacientes de ambos sexos con antecedentes de diabetes mellitus 1 y 2, atendidos en la Unidad de Atención Integral de pie diabético y tratados con Factor de Crecimiento Humano Recombinante, pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de úlcera pie diabético que presentaron lesiones en estadios 3, 4, 5 según la clasificación de Wagner, pacientes con úlceras de pie diabético de etiología neuropática, isquémica o neuroisquémica, pacientes que hayan iniciado su tratamiento en el año 2013.

Dentro de los criterios de exclusión se encontraban aquellos pacientes que no fueron atendidos en el Centro de Atención Integral de Pie Diabético y que no recibieron tratamiento con Factor de Crecimiento Humano Recombinante, pacientes con diagnóstico de úlcera de pie diabético en estadios 1 y 2 según la clasificación de Wagner, pacientes que abandonaron el tratamiento y aquellos sometidos a amputaciones mayores por causas no relacionadas a úlcera de pie diabético.

Se realizó una matriz de datos con las variables previamente seleccionadas y se procedió a realizar el análisis estadístico mediante el programa Excel. El estudio estadístico se llevó a cabo mediante la obtención de medidas de tendencia central, frecuencias simples de cada variable y distribución porcentual.

### III. RESULTADOS

En el estudio se incluyeron a 195 pacientes como muestra total que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, los cuales mediante la revisión de la base de datos del centro de pie diabético se estudiaron las variables requeridas.

En la **tabla I**, se muestran las características basales de los 195 pacientes que conforman la muestra de estudio. En lo que respecta a la distribución según el sexo, podemos observar que el masculino es el que predomina con 116 pacientes, lo que equivale a un 59.49%, mientras que el femenino está conformado por 79 pacientes, equivalente al 40.51%. La edad promedio de pacientes observada en este estudio fue de 60 años; el tipo de diabetes más frecuente fue la tipo 2 con 183 pacientes, equivalente al 93.85% y la tipo 1 se presentó con 12 pacientes, equivalente al 6.15%. Según la clasificación de Wagner, 124 pacientes presentaron úlceras grado 3, 67 pacientes presentaron úlceras grado 4 y 4 pacientes úlceras grado 5, con el 63,59%, 34,36%, 2,05% respectivamente.

**TABLA I. Características basales de los pacientes que recibieron FCHR.**

<b>Muestra Experimental</b>		
	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Muestra</b>	195	100%
<b>Sexo</b>		
Femenino	79	40,51%
Masculino	116	59,49%
<b>Edad (Promedio)</b>	60 años	
<b>Tipo de Diabetes</b>		
Tipo I	12	6,15%
Tipo II	183	93,85%
<b>Evolución de la DM (promedio)</b>	20 años	
<b>Wagner</b>		
3	124	63,59%
4	67	34,36%
5	4	2,05%

**FUENTE:** base de datos del Centro de Atención Integral de Pie Diabético, Hospital Guayaquil "ABEL GUILBERT PONTON"

En la **tabla II**, se muestra la relación de las amputaciones mayores que se realizaron de acuerdo al nivel de amputación. De los 195 pacientes se realizaron 10 amputaciones mayores dentro de las cuales predominaron las suprarrotulianas con 7 pacientes lo que equivale al 3.59%, mientras que dentro de las infrarrotulianas hubo 2 pacientes equivalentes al 1.54%. Con esto se concluye que el índice de amputaciones mayores fue inferior al 10% representado por el 5.13% del total de la muestra.

**TABLA II. Amputaciones mayores en los pacientes que recibieron FCHR.**

<b>Pacientes Amputados</b>		
	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Muestra</b>	<b>195</b>	<b>100%</b>
<b>Amputados</b>	<b>10</b>	<b>5,13%</b>
Suprarrotuliana	7	3,59%
Infrarrotuliana	3	1,54%
<b>No amputados</b>	185	94,87%

**FUENTE:** base de datos del Centro de Atención Integral de Pie Diabético, Hospital Guayaquil "ABEL GUILBERT PONTON".

La **tabla III**, nos muestra la relación de las características basales entre el grupo de pacientes que no se amputaron, con el grupo de los amputados. En el primer grupo podemos ver que el sexo masculino predomina sobre el femenino con 111 pacientes (60%), mientras que en el segundo la relación fue equivalente entre ambos sexos con 5 pacientes cada uno. La edad promedio en el grupo de los no amputados fue de 59 años y de 66 años en el de los amputados. En cuanto al tipo de diabetes, en el grupo de los no amputados se distribuyó con 12 pacientes (6.49%) la tipo 1 y con 173 pacientes (93.51%) la tipo 2; en el grupo de los amputados, todos fueron diabéticos tipo 2. La distribución según el Wagner 3, 4, 5 fue de 124 (67.03%), 58 (31.35%), 3 (1.62%) respectivamente para los no amputados y en el de los amputados se distribuyó entre los grados 4 y 5 con 9 (90%) y 1 (10%) respectivamente. El promedio del tiempo de evolución de la lesión en el primer grupo fue de 85 días, en el segundo grupo fue de 97 días y el promedio del número de ampollas utilizadas fue de 15 ampollas para el primero y de 16 ampollas para el segundo.

**TABLA III. Características entre pacientes amputados y no amputados.**

	No Amputados	Amputados
<b>Muestra</b>	185 (94,87%)	10 (5,13%)
<b>Sexo</b>		
Femenino	74 (40%)	5 (50%)
Masculino	111 (60%)	5 (50%)
<b>Edad (Promedio)</b>	59 años	66 años
<b>Tipo de Diabetes</b>		
Tipo I	12 (6,49%)	0 (0%)
Tipo II	173 (93,51%)	10 (100%)
<b>Evolución de la DM (promedio)</b>	18 años	21 años
<b>Wagner</b>		
3	124 (67,03%)	0 (0%)
4	58 (31,35%)	9 (90%)
5	3 (1,62%)	1 (10%)
<b>Tiempo de lesión (Promedio)</b>	85 días	97 días
<b># Ampollas (Promedio)</b>	15	16

**FUENTE:** base de datos del Centro de Atención Integral de Pie Diabético, Hospital Guayaquil "ABEL GUILBERT PONTON".

#### IV. DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus constituye un importante problema de salud pública, considerándose incluso como una epidemia en el mundo. De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes, esta enfermedad la padecen 285 millones de personas y que en el año 2025 podría estar sobrepasando los 350 millones. La diabetes se ubica como la cuarta causa de muerte a nivel mundial. Este aumento se acompaña de un mayor número de complicaciones crónicas, siendo las más frecuentes las úlceras por pie diabético. <sup>(8)</sup>

El pie diabético y sus consecuencias es causa de una elevada morbilidad y discapacidad en este grupo de pacientes, llevando a un alto grado de invalidez en ellos, a su vez produciendo altos costos sociales y económicos por parte del estado <sup>(9)</sup>. Se dice que cada año del 1 al 4% de los pacientes diabéticos desarrollan úlceras en sus pies y que de estos entre el 15 y 30% requieren una amputación del miembro inferior. <sup>(11)</sup>

En los últimos 10 años la diabetes ha incrementado significativamente considerándose como la primera causa de muerte en el Ecuador. En el año 2011 se registraron 700 casos de úlceras por pie diabético, de las cuales fue preciso amputar a 500 de estos pacientes. <sup>(12)</sup>

El tratamiento con Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante (FCHR) en las úlceras severas por pie diabético, tiene como objetivo principal conseguir una granulación suficiente y una cicatrización lo más rápido posible, para de esta forma tratar de disminuir sus complicaciones y sobre todo el número de amputaciones mayores a los que suelen ser sometidos estos pacientes con úlceras severas frecuentemente. <sup>(13,14)</sup> De esta forma el presente estudio retrospectivo permitió evaluar si el uso del producto en la práctica médica habitual, permitió cumplir con estos objetivos.

Es importante destacar que los pacientes que fueron incluidos en el estudio presentaban úlceras complejas (Wagner 3, 4, 5), por lo que muchos de ellos se encontraban en alto riesgo de ser derivados para realizarles una amputación

mayor. Por esta razón el número de pacientes que no requirieron una amputación nos muestra que a pesar de tratarse de un grupo con un elevado riesgo de la misma, fue posible evitar una amputación mayor en ellos. <sup>(15)</sup>

Las respuestas que se obtuvieron en este estudio han confirmado los resultados obtenidos en estudios clínicos anteriores, refiriéndonos a aquellos pacientes con lesiones de gran tamaño.

Como se puede ver en la **tabla I**, del total de la muestra de pacientes (n = 195) que recibieron el tratamiento con FCHR, vimos que en lo que respecta a la distribución según el sexo, el masculino es el que predomina con 116 pacientes, lo que equivale a un 59.49%, mientras que el femenino está conformado por 79 pacientes, equivalente al 40.51%. Este resultado confirma la literatura y los resultados obtenidos en otros estudios en donde se puede evidenciar que el sexo masculino es más predisponente para desarrollar un pie diabético. <sup>(16)</sup>

La edad promedio observada fue de 60 años, lo que difiere un poco en relación a otros estudios en donde la misma suele ser de 65 años o más, ya que las complicaciones de la diabetes se presentan con mayor frecuencia en aquellas de más larga evolución, lo que se asume a mayor edad del paciente. <sup>(16, 17)</sup>

El tipo de diabetes en su mayoría fue la tipo 2 con 183 pacientes, equivalente al 93.85% y la tipo 1 se presentó con 12 pacientes, equivalente al 6.15%. Esto se justifica al ver que el promedio de edad fue de 60 años, lo que es determinante para que la mayoría de los pacientes presenten DM tipo 2, con una evolución promedio de la enfermedad de 20 años. <sup>(16, 17, 18)</sup>

La clasificación de úlcera de pie diabético que se utilizó, siendo una de las más aceptada, fue la de Wagner, la cual valora la profundidad de la úlcera, el grado de infección y la presencia de gangrena. Mediante esta clasificación pudimos ver que 124 pacientes presentaron úlceras grado 3, 67 pacientes presentaron úlceras grado 4 y 4 pacientes úlceras grado 5, con el 63,59%, 34,36%, 2,05%

respectivamente. Todas consideradas como úlceras con elevado riesgo de amputación, complementándose con el resto de características.<sup>(19)</sup>

Dentro de los datos más importantes podemos ver en la **tabla II** que de los 195 pacientes se realizaron 10 amputaciones mayores, dentro de las cuales, de acuerdo al nivel de amputación, predominaron las suprarotulianas con 7 pacientes lo que equivale al 3.59%, mientras que dentro de las infrarotulianas hubo 2 pacientes equivalentes al 1.54%. Con esto se concluye que el índice de amputaciones mayores fue inferior al 10% representado por el 5.13% del total de la muestra.<sup>(20, 21)</sup>

En la **tabla III** podemos ver la relación de las características entre el grupo de pacientes que no se amputaron, con el grupo de pacientes que tuvieron que ser sometidos a una amputación. En el primer grupo podemos ver que el sexo masculino predomina sobre el femenino con 111 pacientes (60%), mientras que en el segundo, la relación fue equivalente entre ambos sexos con 5 pacientes cada uno. Por lo que se asume que el sexo de los pacientes no influyó como factor de riesgo de amputación.

La edad promedio en el grupo de los no amputados fue de 59 años y de 66 años en el de los amputados, confirmando una vez más que a mayor edad, mayores tienden a ser las complicaciones de esta patología con sus respectivas consecuencias. Por este motivo, el tipo de diabetes en el grupo de los no amputados se distribuyó con 12 pacientes (6.49%) la tipo 1, predominando con 173 pacientes (93.51%) la tipo 2 y en el grupo de los amputados, todos fueron diabéticos tipo 2.

La distribución según el Wagner 3, 4, 5 fue de 124 (67.03%), 58 (31.35%), 3 (1.62%) respectivamente para los no amputados y en el de los amputados se distribuyó entre los grados 4 y 5 con 9 (90%) y 1 (10%) respectivamente. Como se puede ver la mayoría de los pacientes amputados pertenecieron a un grado de Wagner 4, consideradas las úlceras con mayor riesgo de amputación.<sup>(23)</sup>

Se quiso valorar también el tiempo de evolución de las lesiones, en donde se vio que el primer grupo tuvo un promedio de 85 días y en el segundo grupo fue de 97 días. Estos resultados llaman mucho la atención ya que en otros estudios

internacionales esta cifra suele ser mucho menor <sup>(24)</sup>, lo que nos indica que existe alguna falla en la detección y diagnóstico oportuno de esta complicación en nuestro país.

Por último, el promedio del número de ampollas utilizadas fue de 15 ampollas para el primer grupo, por lo que se asume que con la aplicación de un número no muy significativo de ampollas se pudo lograr resultados favorables. Sin embargo, el otro grupo, al tener un promedio de ampollas similar, tuvo que ser sometido a una amputación. Lo que nos indica que la efectividad del medicamento es limitada, y se encuentra determinada por los demás factores de riesgo.

Según un estudio similar realizado en el Hospital Provincial Dr. Roberto Rodríguez Fernández, Cuba, año 2013 (*Heberprot-P. Disminuye las Amputaciones Mayores en Pacientes con Úlcera del Pie Diabético*), se pudo demostrar que el índice de amputaciones y de extremidades salvadas fue similar a este estudio, lo que avala la eficacia del producto una vez más y la correlación de este estudio.

## **V. CONCLUSIONES**

Se concluye que el tratamiento de las úlceras severas por pie diabético con el Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante, en la práctica médica habitual, como terapia coadyuvante, 3 veces por semana; puede llevar a producir una disminución en el número de amputaciones mayores inferior al 10%, a pesar de presentar criterios y elevado riesgo de las mismas.

Por lo que se puede decir que existe una alternativa terapéutica eficaz para estos pacientes con úlceras severas, antes de tomar la decisión de realizar una amputación mayor en ellos.

## **VI. RECOMENDACIONES**

Realizar estudios posteriores, en el mismo Hospital, en los que se haga una comparación de la frecuencia de amputaciones mayores que hubo en años anteriores, con el año en que se fundó el centro de pie diabético, para ver si realmente tuvo un impacto en la disminución de las mismas.

Incitar a la creación de más unidades de pie diabético, implementando esta alternativa terapéutica, para así tratar de seguir disminuyendo la frecuencia de amputaciones mayores y con ella la elevada morbimortalidad y discapacidad que estas producen.

Sobre todo seguir con las campañas de prevención, y detección oportuna de la diabetes y sus complicaciones. Factor primordial que debe tenerse en cuenta, para seguir informando a la gente de las consecuencias a las que se puede llegar y los cuidados que estas requieren, para tratar de evitarlas en lo posible. Y en caso de ya presentarlas, dar información de cómo deben ser manejadas.

## BIBLIOGRAFIA Y OTRA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA CITADA:

1. Ministerio de Salud Pública; *MSP conmemora el "Día Mundial de la Diabetes" con exitosos resultados en la prevención de amputaciones del pie diabético*; Quito 2012; <http://www.salud.gob.ec>.
2. Florat M, Torres M, Postigo Y; *Experiencia del programa de atención integral a pacientes con pie diabético*; Hospital Provincial Dr. Roberto Rodríguez Fernández. Morón. Cuba 2011; Rev. Española de investigaciones quirúrgicas; Vol. 14 (4), pág. 208-212.
3. Bonilla E, Planell E, Hidalgo S, Lázaro J, Martínez L, Mosquera A, et al; *Guía de protocolos de pie diabético*; Consejo General de Colegios Oficiales de Podólogos; edición 1ra; mayo 2011.
4. Sánchez M, Vásquez O; *Heberprot- P: un medicamento efectivo para el tratamiento de la úlcera del pie diabético*; Rev. Científico Estudiantil de las Ciencias Médicas de Cuba; noviembre 2010.
5. Borja M, San Norberto E, Martín M, Fuente R, Vaquero C; *Amputaciones en el pie diabético*; Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. España 2012; Pie Diabético. Pág. 151-160.
6. Castro G y Cols; *Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético*; artículo de revisión; Med Int México 2009; 25(6):481-526.
7. Fermin R. Martínez y Cols; *Diagnóstico, clasificación y tratamiento de las infecciones en el pie diabético*; Cirujano General Vol. 34 Núm. 3 – 2012.
8. Anibal P y Cols; *Frecuencia de factores predisponentes a la amputación de miembros inferiores en pacientes con pie diabético*. Hospital Dr. Francisco Moscoso Puello; Rev. Med. 2010; 71 (3).
9. *Boletín epidemiológico diabetes mellitus tipo 2 primer trimestre-2013*; subsecretaría de prevención y promoción de la salud; México; 2013.
10. Vidal-Dominguez G; *Factores de riesgo de amputación en el pie diabético*; Rev Soc Peru Med Interna; 2010; vol 23 (4):145-149.
11. Pie diabético. *Evaluación, prevención y tratamiento*; Guía de Práctica clínica sobre Diabetes Tipo 2.
12. Tamayo M; *"Influencia de un tratamiento integral de pie diabético en la disminución del índice de amputaciones de los pacientes atendidos en la unidad de pie diabético del Hospital Provincial General Docente"*

- Riobamba, durante el período Enero-Septiembre de 2013"; Universidad Técnica de Ambato; Noviembre 2013.
13. Rivero F, Lazo I, Álvarez A, Hernández A, Valdez J; *Impacto del Heberprot-P en la reducción de la frecuencia de amputaciones por pie diabético en Camagüey*; Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul. 2009; 10(1): 33-41.
  14. Velázquez W y Cols; *Impacto del Heberprot-P en el tratamiento de las úlceras del pie diabético*; Cuba; 2010; 27:129-135.
  15. *International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers*. Wounds International, 2013. Available from: [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com)
  16. DR. GARELLI GUILLERMO y Cols; *Tratamiento de úlceras severas de pié diabético con factor de crecimiento epidérmico recombinante (Heberprot-p)*; Argentina; 2012; Pág. 153 a 162.
  17. Rivero F; *Experiencias del Programa de atención integral a pacientes con pie diabético en el estado Zulia, Venezuela*; Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba; 2010; Vol 27:101-109.
  18. González S, Calaña B, Marrero I, López R; *Evolución clínica del tratamiento en el pie diabético con Heberprot-P o con el método convencional*; Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba; 2010.
  19. National Evidence-Based Guideline on Prevention; *Identification and Management of Foot Complications in Diabetes* (Part of the Guidelines on Management of Type 2 Diabetes); Australia; Abril 2011.
  20. Berlanga J, Fernández J, López E, López P, Amaurys del Río, Valenzuela C; *Heberprot-P: A Novel Product for Treating Advanced Diabetic Foot Ulcer*; MEDICC Review, January 2013, Vol 15 (1).
  21. Morales Florat JL, Gutiérrez Postigo Y, Suárez Díaz M; *Heberprot-P. Disminuye las Amputaciones Mayores en Pacientes con Úlcera del Pie Diabético*. Hospital Provincial Dr. Roberto Rodríguez Fernández. Morón. Cuba; Rev Española de Inv Quirúrgicas; Vol 16 (2), 59-63; 2013.
  22. Fernández-Montequín J, Mena G, Santiesteban L; *Tratamiento y recuperación del pie diabético grado 5 de la clasificación de Wagner tras*

- aplicar el Heberprot-P*; Instituto de Angiología y Cirugía Vascular; 2010; Vol 27:110-112.
23. Llanes J, Montequín J, Seuc A, Carreño N, Hernández M; *Caracterización del pie diabético y algunos de sus factores de riesgo*; Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular.2010; Vol11(1): 10-18
24. Berlanga J, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba J, Rio A; *Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds*; 2006; Int Wound J 2006;3:232–239.
25. Registered Nurses' Association of Ontario; *Assessment and Management of Foot Ulcers for People with Diabetes*, iaBPG; Second Edition; Toronto; March 2013:109,112-116..
26. Farro L, Tapia R, Bautista L, Montalvo R, Iriarte H; *Características clínicas y demográficas del paciente amputado*; Rev Med Hered. 2012; Vol 23(4):240-243.
27. Pie diabético. *Evaluación, prevención y tratamiento*; Guía de Práctica clínica sobre Diabetes Tipo 2.
28. Lipsky B, Berendt A, Cornia P, Pile J, Peters E, Armstrong D; *Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections*; IDSA Guidelines; Clinical Infectious Diseases 2012; Vol 54(12):132–134.