

Evolución del pie diabético en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner

Evolution of the diabetic foot graded 4 and 5 in Wagner's classification scale

Milagros Caridad Romero Gamboa, Máximo Sáenz López

Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". Plaza de la Revolución, La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: Las úlceras del pie diabético en estadio 4 y 5 de Wagner constituyen lesiones crónicas avanzadas con deterioro vascular, de pronóstico reservado y predicen riesgo de amputación superior a 90 %.

Objetivo: Describir la evolución del pie diabético en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, en el Hospital "Manuel Fajardo" desde junio 2011 hasta mayo 2016. La muestra estuvo constituida por 46 pacientes; se les aplicó Heberprot-P® y se asoció cámara hiperbárica al pie diabético complicado. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, factores de riesgo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, nivel anatómico de ausencias de pulsos, escala de Wagner, evolución de la lesión, cámara hiperbárica, porcentaje de granulación y semanas de tratamiento.

Resultados: Habían 22 (47,8 %) pacientes mayores de 67 años de edad, el sexo masculino fue el más afectado 38 (82,6 %); la hipertensión arterial y el hábito de fumar fueron los factores de riesgo más frecuentes; 32 pacientes con más de 20 años de evolución de la diabetes mellitus. La ausencia de pulso poplíteo se observó en 37 pacientes. Con pie diabético en estadio 4 y 5 de Wagner hubo 31 (67,3 %) y 15 (32,6 %) pacientes respectivamente; 24 mostraron infección sobreañadida, de ellos 20 usaron cámara hiperbárica, 7 fracasos al tratamiento, 3 amputaciones infracondilia y 4 supracondilia. Epitelizaron al 100 % 33 pacientes y 6 evolucionan satisfactoriamente.

Conclusiones: El pie diabético en estadios terminales evoluciona favorablemente con Heberprot-P® y cámara hiperbárica.

Palabras clave: Pie diabético; clasificación de Wagner; Heberprot-P®; cámara hiperbárica.

ABSTRACT

Introduction: The diabetic foot ulcers classified as 4 and 5 grades in Wagner's classification scale are advanced chronic vascular lesions with a worse prognosis and they predict a risk of amputation over 90%.

Objectives: To describe the evolution of the 4th and 5th grade diabetic foot in the Wagner classification scale.

Methods: A retrospective and descriptive study was conducted in a sample of 46 patients at "Manuel Fajardo" hospital from June 2011 to May 2016. These patients were treated with Heberprot-P® and hyperbaric chamber therapy was added to manage complicated diabetic foot. The study variables were age, gender, risk factor, length of time with diabetes mellitus, anatomical level of pulse absence, Wagner's classification scale, ulcer evolution, hyperbaric chamber, granulation percentage and number of weeks of treatment.

Results: There were 22 (47.8 %) patients aged over 67 years, males were the most affected with 38 individuals (82.6 %), hypertension and smoking were the most frequent risk factors and 32 patients had suffered from diabetes for more than 20 years. The popliteal pulse was not found in 37 patients. Thirty one (67.3 %) and 15 (32.6 %) patients showed diabetic foot graded 4 and 5, respectively. Twenty four patients showed added infection, 20 of them were treated with hyperbaric chamber, 7 patients did not succeed in treatment, 4 underwent supracondylar and 3 infracondylar amputations. Thirty three patients reached 100 % epithelization and 6 recovered satisfactorily.

Conclusions: The diabetic foot classified as terminal staging may present favorable evolution with the use of Heberprot-P® and hyperbaric chamber.

Keywords: diabetic foot; Wagner' classification; Heberprot-P®; hyperbaric chamber.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es considerada un problema de salud a escala mundial, por sus elevadas tasas de incidencia y prevalencia, por ser causa importante de morbilidad y mortalidad, además de constituir un factor de riesgo importante para la aparición de otras enfermedades de origen vascular que se sitúan entre las primeras causas de muerte.^{1,2} La DM genera un desorden metabólico que afecta a una gran parte de los órganos y sistemas del organismo, los elevados costos de la terapéutica y los cuidados higiénicos sanitarios que implica esta enfermedad favorecen el desequilibrio familiar y social.

No es una afección única, sino es un síndrome dentro del cual deben individualizarse diferentes entidades nosológicas.³ La complicación vascular más temida de la DM es el pie diabético y como consecuencia de este, la amputación no traumática de un miembro inferior.^{4,5} Se estima que casi el 20 % de las hospitalizaciones atribuidas a la diabetes son el resultado de úlceras e infección del pie; la mayoría tienen una epitelización exitosa, pero entre el 15 y el 20 % requieren de amputaciones del miembro inferior; sin embargo, se considera que aproximadamente el 50 % de dichas amputaciones podrían ser evitadas.^{6,7}

El tiempo para la obtención de tejido de granulación y cierre de la lesión en estadios avanzados de Wagner es demorado; otros factores distorsionan la respuesta en cuanto a efectividad, dado a que estas lesiones se incrementan en extensión y profundidad, con o sin sepsis sobreañadida e isquemia. Es bueno señalar que todas estas situaciones conducen a una amputación de la extremidad.

En la patogenia del pie diabético intervienen la microangiopatía, la macroangiopatía, la neuropatía periférica y la infección, asociados a otros factores de riesgo como: el tiempo de evolución de la DM, la edad avanzada, las alteraciones ortopédicas.⁸ Se ha reconocido que existe una reducción tanto de la concentración hística de los factores tisulares del crecimiento como de su biodisponibilidad en la úlcera del diabético al quedar atrapados por las moléculas de la matriz extracelular o ser degradados por las proteasas en un grado excesivo, lo que da como resultado la no cicatrización.⁹

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba diseñó un medicamento inyectable para el tratamiento de las úlceras del pie diabético, denominado Heberprot-P® donde el principio activo lo constituye el factor de crecimiento epidérmico humano. Sus propiedades terapéuticas, modo de aplicación y nicho de indicación han ejercido un extraordinario impacto médico, social y económico en Cuba y otros países.¹⁰

La escuela cubana del pie diabético, con más de 50 años de experiencia en el tratamiento de esta enfermedad, no contaba con una conducta práctica para normar en todo el país su manejo. La generalización del uso del Heberprot-P® cambió la conducta quirúrgica del pie diabético.¹¹

La justificación para la realización de este estudio se basa en que es una tarea creciente del sistema de salud cubano la extensión de los beneficios de este producto a través de programas integrales de salud, orientados para la atención completa especializada del paciente con úlceras del pie diabético y uso del Heberprot-P®; medicamento único y válido para mantener la biomecánica del pie.

Por todo lo anterior fue objetivo de este trabajo describir la evolución del pie diabético en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en 46 pacientes con DM de tipo 1 o 2, mayores de 18 años de edad, con el diagnóstico de úlceras del pie diabético, atendidos en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". El período de estudio osciló entre junio de 2011 y mayo de 2016.

Todos los pacientes presentaban úlceras de pie diabéticos en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner^{12,13} con lesiones entre 1 y 10 cm² de área, y sin sepsis asociada; ellos dieron su consentimiento informado-firmado para participar en el estudio.

Se excluyeron los enfermos con úlceras del pie diabético en los grado 1, 2 y 3 de Wagner, el pie diabético neuroinfeccioso, y aquellos con enfermedades crónicas descompensadas tales como: cardiopatías isquémicas, hepatopatías, coma diabético o insuficiencia renal con valores de creatinina superior a 200 mmol/L y oligoanuria. También aquellos con antecedentes o sospecha de enfermedades malignas o neoplasias en estadios avanzados, enfermedades psiquiátricas que comprometieran el tratamiento o las evaluaciones, y las mujeres embarazadas o en período de lactación.

A los pacientes se les realizó un interrogatorio, un examen físico general y vascular de las extremidades inferiores precisando el estado de compromiso vascular a través de la palpación de los pulsos femorales, poplíteos, pedios y tibiales posteriores.

Se les practicó desbridamiento quirúrgico o la técnica quirúrgica indicada según fuera el caso, con indicación de metronidazol y una cefalosporina de 3ra. generación, durante 10 y 14 días en dependencia del estado de la lesión inicia, vinculándolo a la aplicación de Heberprot-P® intralesional (75 mg) en el postoperatorio inmediato, tres veces por semanas, hasta ocho semanas en algunos pacientes. El uso de antibióticos se mantuvo por vía endovenosa hasta que el paciente lograra el 50 % de granulación, aún en ausencia de infección, cada 10 días se cambiaba a una cefalosporina de 3ra. generación, seguido de la administración de ciprofloxacina o sulfaprim en tabletas por 7 o 10 días, hasta que el paciente mostrara tejido de granulación con mejor color y aspecto.

Se les asoció al tratamiento la cámara hiperbárica en aquellas lesiones con infección sobreañadida y extensión de la lesión en el transcurso del mismo.

Se consideró que hubo presencia de infección sobreañadida cuando: la lesión aumentó en superficie y profundidad, mostró secreciones purulentas, fétidas o no, y cultivo de lesión positivo a bacterias Gram negativas o positivas.

A los pacientes con las úlceras reinfectadas luego de la cirugía, se les suspendió la aplicación del Heberprot-P® hasta la eliminación del foco séptico y se les incorporó antibióticos por vía endovenosa, una vez conocida la sensibilidad del germen dado por el cultivo de lesión; además de curas quirúrgicas hasta la erradicación de la sepsis, posteriormente se les reincorporó la inyección intralesional del factor de crecimiento epidérmico.

Se evaluaron semanalmente los casos hasta el cierre de las úlceras, con seguimiento al mes y cada tres meses hasta el año.

Se extrajo de las historias clínicas las siguientes variables: edad (años), sexo (F/M), factores de riesgo tales como: el hábito de fumar, la hipertensión arterial (HTA) y la cardiopatía isquémica; el tiempo de conocida la diabetes (años), nivel anatómico de ausencias de pulsos, grado de la clasificación de Wagner, evolución de la lesión, evolución de la lesión con la cámara hiperbárica, porcentaje de granulación y semanas de tratamiento.

La información obtenida se procesó con el programa estadístico para las Ciencias Sociales versión 20,0 (SPSS: Statistical Package for the Social Sciences). Se calcularon las frecuencias absolutas y las relativas en el caso de las variables cualitativas. La escritura del informe final se realizó en Windows 7.

RESULTADOS

En la distribución de los factores de riesgo según edad y sexo, mostró En sentido general se encontró mayor porcentaje de hombres que de mujeres (82,7 % vs, 17,3 %) y un predominio de la HTA y el hábito de fumar en el sexo masculino (n= 17; 36,9 %) independientemente de la edad (tabla 1).

Tabla 1. Comportamiento de los factores de riesgo según edad y sexo

Factores de riesgo	Grupos de edades (años)												Total			
	48-60				61-66				67-84				M		F	
	M		F		M		F		M		F		M		F	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HF	4	8,6	1	2,1	5	10,9	1	2,1	8	17,3	1	2,1	17	36,9	3	6,5
HTA	5	10,9	0	0	5	10,9	1	2,1	7	15,3	3	6,5	17	36,9	4	8,6
CI	1	2,1	0	0	1	2,1	0	0	2	4,4	1	2,1	4	8,6	1	2,1
Total	10	21,7	1	2,1	11	23,9	2	4,4	17	36,9	5	10,9	38	82,7	8	17,3

HF: hábito de fumar; HTA: hipertensión arterial; CI: cardiopatía isquémica.

Se observó que más del 50 % de los pacientes tenían un pie diabético con grado 4 de la clasificación de Wagner, con un predominio de ausencia de pulso poplíteo cuando tenía más de 20 años de conocida la diabetes, resultado similar fue apreciado en aquellos con grado 5, pero independientemente del tiempo de conocida la DM (tabla 2).

Tabla 2. Comportamiento de la escala de Wagner según tiempo de evolución de la diabetes mellitus y nivel de ausencias de pulso

Clasificación de Wagner	Tiempo de conocida la diabetes mellitus												Total	
	Menos de 20 años						Más de 20 años						No.	%
	Pedio y tibial posterior		Popliteo		Femoral		Pedio y tibial posterior		Popliteo		Femoral			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
Grado 4	2	4,4	3	6,5	1	2,1	2	4,4	22	47,8	1	2,1	31	67,3
Grado 5	0	0,0	7	15,3	1	2,1	1	2,1	5	10,9	1	2,1	15	32,7
Total	2	4,4	10	21,7	2	4,4	3	6,5	27	58,6	2	4,4	46	100

El 76,1 % de los enfermos recibieron tratamiento con cámara hiperbárica por presentar infección sobreañadida, extensión de la lesión o criterio de amputación. A pesar del uso de metronidazol y de cefalosporina de 3ra. generación, más del 50 % de los pacientes de los tratados con cámara hiperbárica, presentaron infección sobreañadida (n= 20), y más tarde continuar con la inyección intralesional del factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P®), una vez erradicada la infección. Con criterio de amputación infracondílea 6,5 % pacientes, y supracondílea 8,6 % (tabla 3).

Tabla 3. Evolución de la lesión y tratamiento con la cámara hiperbárica

Evolución de la lesión		Cámara hiperbárica					
		Sí		No		Total	
		No.	%	No.	%	No.	%
Infección sobreañadida		20	43,4	4	8,6	24	52,2
Extensión de la lesión		11	23,9	4	8,6	15	32,7
Amputación	Infracondílea	2	4,4	1	2,1	3	6,5
	Supracondílea	2	4,4	2	4,4	4	8,6
Total		35	76,1	11	23,9	46	100

En 33 (71,8 %) pacientes se logró la granulación hasta el 100 % al culminar la aplicación intralesional de Heberprot-P®; el tiempo de tratamiento osciló entre 1 y 7 semanas (tabla 4). A pesar de tener siete amputaciones mayores, seis evolucionaron satisfactoriamente.

Tabla 4. Presencia de granulación según semanas de tratamiento

Granulación (%)	Semanas de tratamiento						Total	
	1-3		4-7		8		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Menos de 75	1	2,1	2	4,4	0	0	3	6,5
75-90	7	15,3	3	6,5	0	0	10	21,7
100	13	28,2	20	43,4	0	0	33	71,8
Total	21	45,6	25	54,3	0	0	46	100

En un paciente posoperado por pie diabético con tres factores de riesgo (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, y hábito de fumar) que presentaba además ausencias de los pulsos arteriales: pedio, tibial posterior derecho y poplíteo débil, se aprecia la granulación de la lesión (Fig.)



Fig. Granulación de la lesión en un paciente posoperado por pie diabético que presentaba factores de riesgo y ausencia de los pulsos arteriales. (Foto tomada por la autora).

DISCUSIÓN

El hábito de fumar es un potente factor de riesgo que influye en el deterioro vascular, potencializado además por la DM. *Rodríguez Gurrí*¹⁴ publica un estudio en que en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner¹² hubo predominio del hábito de fumar, sin embargo, la HTA mostró cifras menores, hecho este que no coincide con nuestro estudio, donde ambos predominaron por igual y de forma independiente en 17 pacientes. La HTA no siempre está asociada al hábito de fumar, pero sí a otros factores modificables o no en el organismo.

En estudios previos relacionados con el Heberprot-P®, las mayores comorbilidades encontradas en los pacientes fueron la cardiopatía isquémica y la HTA.^{15,16} Otra publicación no expone este dato,¹⁷ sin embargo, otro trabajo registra que la HTA predomina en los pacientes tratados con Heberprot-P® en el 65 %, seguido de la historia de úlceras anteriores con el 32,2 %, mientras que alrededor del 25 % presentan cardiopatía isquémica, hábito de fumar e historia de amputaciones anteriores.¹⁸

Fernández Montequín,¹⁵ *Berlanga Acosta*¹⁷ y sus colaboradores, publican que el sexo masculino es el más frecuente, lo que está en correspondencia con este trabajo. En otros estudios realizados en el Instituto de Angiología en La Habana y en la provincia de Holguín se encuentran más lesiones de pie diabético en el sexo masculino.^{18,19} El pie diabético es frecuente en pacientes del sexo masculino, está justificado porque los hombres se exponen con más frecuencia a microtraumatismos relacionado con las actividades laborales que realizan, ejercen más fuerza, acuden tardíamente al médico, mal control metabólico que el sexo femenino, el tipo de calzado es cerrado, que a la vez favorece a menos condiciones higiénicas del pie, generado por el sudor, además la ateromatosis predomina en este sexo.

Los resultados anteriores están en contradicción a los hallados por *Silva* y colaboradores²⁰ quienes encontraron que fue el sexo femenino el más afectado, sobre todo en el intervalo de edades entre 56 y 65 años, donde predominó con 14 pacientes para un 38,9 %. Este último resultado no está en correspondencia con lo hallado en esta investigación donde el grupo de edad más representativo fue entre 67 y 84 años de edad, con 36,9 % del sexo masculino y 10,9 % del sexo femenino. Es conocido que a medida que aumenta la edad, aumenta el daño aterosclerótico y también el número de diabéticos diagnosticados con un pie diabético.

El pie diabético puede aparecer a cualquier edad y en cualquier sexo, es condicionado por factores como el sedentarismo, el tabaquismo, los malos hábitos alimenticios, el no cuidado higiénico sanitario del pie, el calzado inadecuado y el mal control metabólico.

Los pacientes con grado 4 de la clasificación de Wagner predominaron en este estudio (n= 31; 67,3 %), coincide con otros autores que plantearon mayor número de casos en el grado 3 y 4.¹⁵ *Berlanga Acosta* recoge en su estudio un predominio de pacientes con Úlcera del Pie Diabético (UPD) grado 4.¹⁷ Sin embargo *Fernández Montequín* explica que la mayoría de sus pacientes presentan UPD grado 3.²¹

Gallardo y colaboradores plantean que la incidencia de macroangiopatía incrementa al aumentar los años de evolución de la DM, y que se puede establecer relación causal significativa entre los síntomas y signos en el PD y el tiempo de evolución de la DM.²² En este trabajo hubo pocos pacientes con ausencia de pulsos femorales (n= 2; 4,4 %) según el tiempo de conocida la DM; 1 con grado 4 y otro con grado

5 de la clasificación de Wagner. *Fernández Montequín*²³ incluye en una investigación 70 pacientes en el grado 5.

Sin embargo, la ausencia de pulsos poplíteos fue lo más frecuente sobre todo en los pacientes con más de 20 años de evolución de la DM (n= 27; 58,6 %), de ellos (n= 22; 47,8 %) con grado 4. Estos datos no se contrastaron con otros estudios, ya que no se encontró en la revisión, investigaciones con variables analizadas de esta forma. Es proporcional el incremento de los años de evolución de la DM con el progreso en los grados de la clasificación de Wagner y el estado vascular (ausencia de pulsos arteriales); asociación que está justificada por el desarrollo centrípeto de la angiopatía diabética, favorecida además por el hábito de fumar, la HTA, la hiperlipemia y la cardiopatía isquémica, sumándole a todo esto el mal control de la DM.

Es indiscutible que a mayor área de lesión, mayor será el riesgo para la infección, asociado a ello el pobre sistema inmune propio de la DM; es por eso que se decidió indicar la antibiótico-terapia de esta forma.

En la literatura revisada no encontramos artículos que traten de la aplicación del Heberprot-P® y el uso de la cámara hiperbárica para el tratamiento de las úlceras del pie diabético; es cierto que el uso de la cámara hiperbárica disminuye la infección, aún en condiciones de isquemia y esto a la vez favorece la oxigenación de los tejidos que participan en el proceso de granulación de la lesión, con mejor calidad para la epitelización o cierre de la úlcera.

En este estudio los pacientes que recibieron cámara hiperbárica mostraron buenos resultados, lo que no concuerda con lo planteado por *Fernández Montequín* *JI* y colaboradores,²⁴ quienes señalan que cuando las lesiones son muy extensas, por estar asociadas a infecciones severas y a trastornos vasculares por el mal aporte sanguíneo a los tejidos, tienen una indicación de amputación mayor de la extremidad en el 100 % de los casos.

Al respecto, en este trabajo solo a siete pacientes se les practicó una amputación mayor de la extremidad, a pesar del uso del Heberprot-P®, las curas seriadas, la aplicación de antibióticos y de la cámara hiperbárica. Estos pacientes presentaron infección y extensión de la úlcera, con signos de isquemia y necrosis irreversibles a los procedimientos terapéuticos y quirúrgicos. Este resultado no se corresponde con los obtenidos en otra investigación de *Fernández Montequín* *JI* y colaboradores²³ donde de los 70 pacientes con úlceras de pie diabético en el grado 5 de la clasificación de Wagner tratados Heberprot-P® el 1,71 % fue amputado. Dichos autores no registran nunca el uso de la cámara hiperbárica en este tipo de lesión.

En este estudio el cierre de la lesión se logró entre 1ra. y la 7ma. semanas de tratamiento con el Heberprot-P®, lo que está en correspondencia con aquellos autores que señalan que el promedio de epitelización y cierre de las lesiones se alcanza a la 8va. semana o menos de tratamiento con dicho producto.^{25,26} De igual forma, la granulación de la lesión ulcerada hasta el cierre, se logró independientemente de la edad, el sexo, los factores de riesgo, el tiempo de evolución de la DM, el nivel anatómico de ausencias de los pulsos arteriales, la tipificación de la lesión según Wagner, las complicaciones de la lesión, el porcentaje de granulación y las semanas de tratamiento; aunque cada uno de ellos influyen en dependencia de su intensidad y relación con el deterioro vascular de la extremidad.

Se concluye que el pie diabético en estadios terminales evoluciona favorablemente con el uso del Heberprot-P® y la cámara hiperbárica, debido a que solucionan la cicatrización de las úlceras.

Es recomendable el uso combinado de Heberprot-P® y cámara hiperbárica en pacientes con extensión de la lesión, isquemia, necrosis del tejido e infección; esta última con el objetivo de mejorar la oxigenación en las zonas con déficit sanguíneo que a la vez favorece al proceso de revitalización de los tejidos y disminuye la infección en condiciones isquémicas.

Agradecimientos

El fruto de este trabajo es el resultado del colectivo de trabajadores de la sala de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo, del equipo de trabajadores de la cámara hiperbárica y salón de operaciones; gracias a sus atenciones y desempeños fue posible este logro, para beneficio de los pacientes tratados.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses económicos, laborales, étnicos ni personales, relacionados con este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012; position Statement; Diabet Care. 2012;35(1):11-63. Access. 2011 Dec 13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632172/>
2. Gallardo Pérez UJ, Seuc Jo AH, Zangronis Ruano L, Chirino Carreño N, López Nistal L, Barbería Elejalde O. Mortalidad prematura por angiopatía diabética periférica en Cuba en los años 1990, 1995 y 2000. Rev Cubana Salud Pública. 2006;32(2). Acceso: 11 May 2013. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662006000200003
3. García Herrera AL, Fernández Montequín JI. Generalidades del pie diabético. En: García Herrera AL, Fernández MJI, Rodríguez FR, editores. El pie diabético. 1ra ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1-27.
4. Pino AE, Taghva S, Chapman C, Bowker JH. Lower-limb amputations in patients with Diabetes Mellitus. Orthopedics. 2011;34(12):885-92.
5. Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu ZR. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(1):107-11.
6. García Herrera AL, Rodríguez Fernández R, Peña Ruiz VM, Rodríguez Hernández L, Acosta Cabadilla L, Febles Sanabria R, et al. El significado clínico del pie diabético. Análisis de 10 años. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2011;12(1). Acceso: 11 May 2013. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang08111.htm

7. Goicoechea Díaz P, Cabrera Cantelar N, Artaza Sanz HM, Suárez Cobas M. Caracterización clínica de pacientes diabéticos con lesiones infecciosas en amputaciones de miembros inferiores. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2011;11(2). Acceso: 11 May 2013. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol_11_2_11/ang05211.htm
8. Llanes JA, Álvarez HT, Toledo AM, Fernández JI, Torres OF, Chirino N, et al. Manual para la prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2009;10(1). Acceso: 30 May 2012. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol_11_2_11/ang05211.htm
9. Gottrup F, Apelqvist J. Present and new techniques and devices in treatment of DFU: a critical review of evidence. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(1):64-71.
10. López Mola E. Heberprot-P: una idea convertida en producto. Biotecnol Aplicada. 2012;29(4):262-5. Acceso: 10 Dic 2012. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522012000400006
11. Fernández Montequín JI, Santisteban Bonachea Y. ¿Puede el Heberprot-P cambiar conceptos quirúrgicos en el pie diabético? Biotecnol Aplicada. 2010;27(2):159-64. Acceso: 5 Sep 2012. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200011
12. Wagner FW. The diabetic foot. Orthopedics. 1987;10(1):163-71.
13. Marinello RJ, Blanes MJL, Escudero RJR, Ibáñez EV, Rodríguez OJ. Consenso sobre pie diabético. Angiología. 1997;49(5):193-230.
14. Rodríguez Gurri D. Caracterización de los pacientes con pie diabético tratados con Heberprot-P en el Hospital Militar de Holguín. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2014;15(1):24-31. Acceso: 16 May 2015. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol15_1_14/ang06114.htm
15. Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, Franco-Pérez N, Savigne-Gutierrez W, Artaza-Sanz H, et al. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. Int Wound J. 2007;4(4):333-43.
16. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabet Care. 2008;31(1):55-60.
17. Berlanga Acosta J, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, del Rio A, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in-patient with advanced diabetic foot wounds. Int Wound J. 2006;3(3):232-9.
18. Álvarez Crespo A, Alonso Carbonell L, Yera Alós I, García Milián AJ. Evolución clínica de pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P®. Arch Méd Camagüey. 2013;17(5):21-34. Acceso: 8 Agos 2015. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000500004
19. Escobar Amarales Y, Torres Romo UR, Escalante Padrón O, Fernández Franch N, Ibarra Viena V, Miranda Rodríguez E. El Heberprot-P® en el tratamiento de úlceras del pie diabético. Arch Méd Camagüey. 2014;18(3):35-46. Acceso: 15 Jul 2015 Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S102502552014000300005&script=sci_arttext&tlng=

20. Silva Pupo M, González Moya IA, Valenciano García Y, González Cedeño M. Evolución de lesiones complejas en el pie diabético con uso de Heberprot-P®. Arch Méd Camagüey. 2015;19(4):25-55. Acceso: 10 Jun 2014.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400007

21. Fernández-Montequín J, Berlanga Acosta J, López Saura PA, López Mola E, Herrera ML, Yera Alós I, et al. Experiencia Cubana en la extensión del uso del Heberprot -P. La Habana: Editorial Elfos Scientiae; 2009.

22. Gallardo PV, Zangronis L, Hernández L. Perfil epidemiológico del pie diabético. Angiología [serie en Internet]. Enero-diciembre 2004 [Citado 7 ago 2006];5(1): [aprox. 3p.]. Disponible en:

http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5_1_04/ang16104.htm

23. Fernández Montequín J, Mena G, Santiesteban LI. Treatment and recovery of Wagner 5 diabetic foot with Heberprot-P. Biotecnol Aplicada. 2010;27(2):113-5. Acceso: 5 Mar 2012.

Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102728522010000200005&lng=es

24. Fernández Montequín JI, Santiesteban Y. Reportes de casos del Hospital "Carlos Alvelo", Caracas. Infiltración del factor de crecimiento epidérmico. Un tratamiento eficaz en las úlceras del pie diabético. Biotecnol Aplicada. 2009;27(1):57-72.

25. Fernández Montequín JI, Betancourt BY, Leyva González G, Mola EL, Galán Naranjo K, Ramírez Navas M, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor base formulation (Heberprot P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. Int Wound J. 2009;6(1):67-72.

26. Dumantepe Mert O, Basar F. Eficacia del factor de crecimiento epidérmico en las úlceras crónicas del pie diabético. Hospital Istanbul. Turqey. 2015;3(2):128-32.

Recibido: 20 de agosto de 2016.

Aceptado: 7 de septiembre de 2016.

Milagros Caridad Romero Gamboa. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". Plaza de la Revolución, La Habana. Cuba.
Correo electrónico: mcromero@infomed.sld.cu