



ARTÍCULO ORIGINAL

Extensión en la aplicación del Heberprot-P al pie diabético de la provincia Pinar del Río

Extension on the application of Heberprot-P to the diabetic foot in Pinar del Rio province

Aida Rosa Hernández Díaz¹✉ , **Lisvany Acosta Díaz**¹ , **Medardo Rodríguez López**¹ , **Beatriz Díaz Bazart**² , **Alain Sánchez Rodríguez**¹ 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 23 de marzo de 2021

Aceptado: 5 de abril de 2021

Publicado: 22 de abril de 2021

Citar como: Hernández Díaz AR, Acosta Díaz L, Rodríguez López M, Díaz Bazart B, Sánchez Rodríguez A. Extensión en la aplicación del Heberprot-P al pie diabético de la provincia Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(2): e5021. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5021>

RESUMEN

Introducción: el temido pie diabético es secuela de dos complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, la neuropatía periférica y la insuficiencia vascular.

Objetivo: evaluar el impacto de la extensión en la aplicación intralesional del fármaco Heberprot-P a pacientes con úlceras del pie diabético en la provincia de Pinar del Río de enero 2012 a mayo del 2014.

Métodos: se realizó un estudio de intervención descriptivo, retrospectivo y transversal en pacientes con úlceras del pie diabético tratados con Heberprot-P en el periodo 2012-2014. El universo se constituyó por 2 225 pacientes diabéticos y una muestra de 2 060 con pie diabético. Se empleó la estadística descriptiva mediante frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Resultados: predominó la diabetes mellitus tipo 2 (88 %), se incluyeron 20 escenarios para el tratamiento, preferentemente ambulatorio, el 75 % de las atenciones por el aumento del empleo en la atención primaria de salud y en general por años, frecuente el pie diabético neuroinfeccioso (88 %) y el Wagner 2 (64 %), necesitaron una amputación mayor el 0,9 % de los casos.

Conclusiones: la extensión en la aplicación del Heberprot-P al pie diabético es beneficiada, pues se cuenta con múltiples escenarios. El adiestramiento del personal médico, de enfermería y podología posibilitó elevar las atenciones ambulatorias en la atención primaria, el diagnóstico precoz de las lesiones, lo que disminuyó los costos y estadías hospitalarias. Se obtuvo el 99,0 % de efectividad y un porcentaje bajo de amputación; de esta forma se mejora la calidad de vida.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Pie Diabético/Terapia; Amputación; Atención Primaria de Salud; Calidad de Vida.

ABSTRACT

Introduction: the fear to diabetic foot is a sequela of two chronic complications of diabetes mellitus, peripheral neuropathy and vascular insufficiency.

Objective: to assess the impact of the intra-lesion application of Heberprot-P to patients with diabetic-foot ulcers in Pinar de Rio province from January 2012 to May 2014.

Methods: an intervention, descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out in patients with diabetic-foot ulcers treated with Heberprot-P in the period 2012-2014. The target group comprised 2 225 diabetic patients and a sample of 2 060 with diabetic foot, using the descriptive statistics by means of absolute frequencies and relative percentages.

Results: type-2 diabetes mellitus prevailed (88 %), having 20 health facilities for the treatment, mainly outpatient clinics, 75 % of the consultations were possible due to increased employment in Primary Health Care and generally for years, neuroinfectious diabetic foot (88 %) and Wagner's 2 (64 %) predominated; it was necessary to perform major amputation for 0,9 % of the cases.

Conclusions: the extension on the application of Heberprot-P to diabetic foot is beneficial thanks to the multiple health facilities involved in this task along with the training of doctors of medicine, nursing care personnel and podiatrists, making possible the increase of ambulatory care in Primary Health Care and the early diagnosis of the lesions, decreasing at the same time, the costs of the hospital stays, reaching the service to those who needed it, with 99,0 % of effectiveness and a low percentage of amputation, improving the quality of life.

Keywords: Diabetes Mellitus; Diabetic Foot/Therapy; Amputation; Primary Health Care; Quality of Life.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un gran problema sanitario,⁽¹⁾ tanto por su extraordinaria frecuencia, como su enorme repercusión social y económica, justificada por la presencia de complicaciones vasculares. La calidad de vida de las personas diabéticas se encuentra afectada por la aparición de úlceras en los pies.⁽²⁾

El *Standards of Medical Care in Diabetes* definió al pie diabético como la infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos del pie, asociado con neuropatía o enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores de los pacientes con diabetes.⁽³⁾

El tan temido pie diabético es secuela de dos de las complicaciones crónicas más habituales de esta enfermedad, la neuropatía periférica y la insuficiencia vascular. La combinación de estos factores: neuropatía y angiopatía, junto con un alto riesgo de infección y las presiones intrínseca y extrínseca debido a las malformaciones óseas en los pies, constituyen los desencadenantes finales del síndrome del pie diabético.⁽⁴⁾

La presencia de infecciones, úlceras, alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica ensombrecen el pronóstico.⁽⁵⁾

Las terapias avanzadas son aquellas que conducen al desarrollo de tratamientos y medicamentos altamente innovadores. Como parte de las terapias de avanzada en el tratamiento del pie diabético, la literatura registra al factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCEhrec), cuyo nombre comercial es Heberprot-P, producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba, No. de registro sanitario: B-06-087-D03, como agente estimulante de la cicatrización y citoprotector. En los estudios publicados sobre este fármaco se ha demostrado su eficacia en la prevención de la amputación del pie diabético.⁽⁶⁾

Este artículo tiene como objetivo evaluar el impacto de la extensión en la aplicación intralesional del fármaco Heberprot-P a pacientes con úlceras del pie diabético (UPD), en la provincia de Pinar del Río.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de intervención descriptivo, retrospectivo y transversal durante la extensión en la aplicación intralesional del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (Heberprot-P) a pacientes con úlceras del pie diabético en la provincia de Pinar del Río, durante el período de enero del 2012 al mes de mayo del 2014 atendidos en las 19 instituciones de la atención primaria de salud y en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" a través del "Programa de atención integral al paciente diabético y el uso del Heberprot-P". El universo estuvo constituido por todos los pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus (2 225) que fueron atendidos y la muestra de 2 060 pacientes diabéticos con úlceras en sus pies según clasificación de Mc Cook en neuroinfecciosos e isquémicos y según Wagner, por grados:

Grado 0: ausencia de úlceras en un pie de alto riesgo

Grado 1: úlcera superficial que compromete todo el espesor de la piel, pero no tejidos adyacentes.

Grado 2: úlcera profunda, penetra ligamentos y músculos, pero no compromete el hueso o la formación de abscesos.

Grado 3: úlcera profunda con celulitis o formación de abscesos, casi siempre con osteomielitis.

Grado 4: gangrena localizada

Grado 5: gangrena extensa que compromete todo el pie.

Se empleó factor de crecimiento epidérmico recombinante (Heberprot-P) producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de la Habana (CIGB) y formulado en bulbos liofilizados de 75 µg para el tratamiento de los pacientes.

Su aplicación se realizó previa asepsia y antisepsia de la lesión con infiltración perilesional e intralesional; se diluyó el producto en 5 ml de agua estéril para inyección y se extrajo del bulbo, se infiltró con una profundidad de 0, 1 cm entre 0, 5 y 1 ml en cada sitio. Con cambio de agujas (24gx1/2 y 26gx1/2). Se cubrió con apósito de gasa humedecido con solución salina y vendaje de gasa, que se mantuvo hasta la próxima cura. Se aplicó el medicamento tres veces por semana, infiltrando 24 dosis a los casos necesarios y después de lo cual se realizó evaluación a cada paciente para evaluar resultados del tratamiento. En caso de ser necesario, se realizó el desbridamiento del tejido necrótico y/o amputación menor de la zona afectada.

Para la recolección de los datos se emplearon las Historias Clínicas del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" y de las del programa en las diferentes instituciones, en las cuales se aplica el medicamento en atención primaria de salud.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética Médica y por el Consejo Científico del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" con el seguimiento de las buenas prácticas clínicas y los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia para la investigación biomédica en seres humanos adoptados en la Declaración de Helsinki

Se solicitó en consentimiento informado a cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

Prevalció la diabetes mellitus tipo 2 con 2 028 pacientes representado el 98,4 %, 32 pacientes tuvieron lesiones graves y complejas en el debut del tipo 2. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los pacientes, según tipo de Diabetes Mellitus en la provincia de Pinar del Río. De enero del 2012 a mayo del 2014.

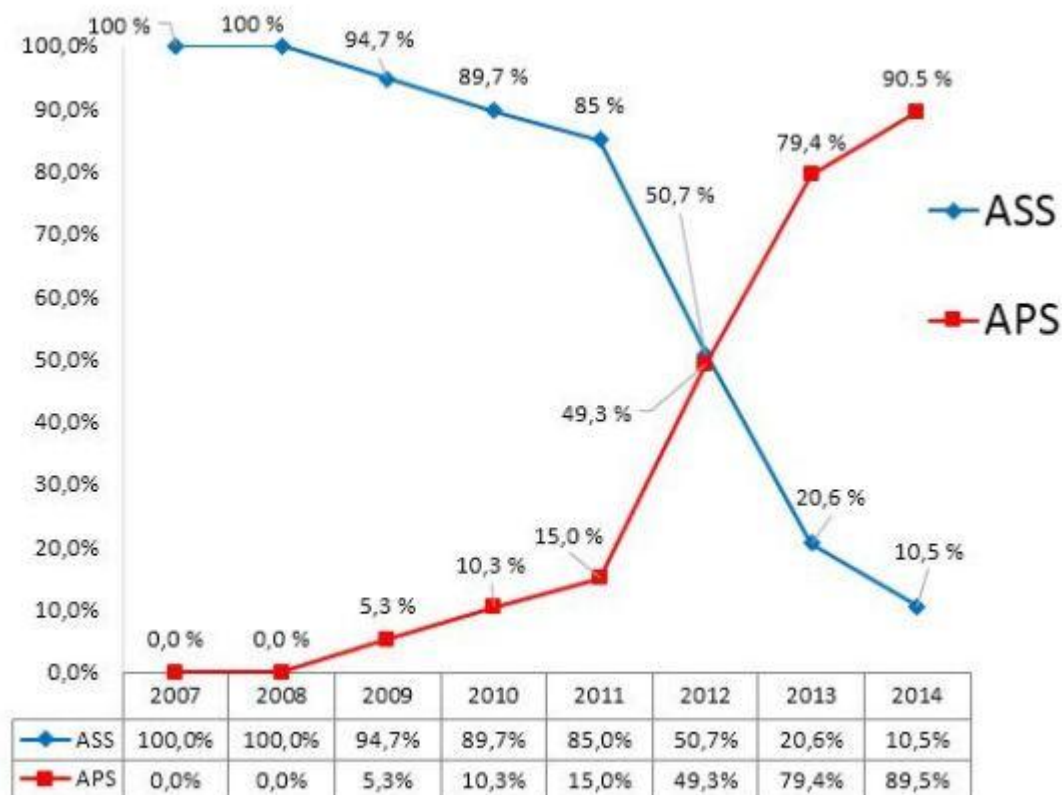
Tipo de Diabetes Mellitus	No.	%
Diabetes Mellitus tipo 1	32	1,6
Diabetes Mellitus tipo 2	2 028	98,4
Total	2 060	100

Conforman el escenario para la aplicación intralesional del Heberprot-P en la provincia, 19 instituciones en la atención primaria de salud (APS) y como institución de asistencia secundaria de salud (ASS) el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". El tratamiento de preferencia fue el ambulatorio con 1 553 pacientes tratados en las instituciones de APS para un 75 %. (Tabla 2)

Tabla 2. Pacientes tratados según nivel de atención en la provincia de Pinar del Río.

Tipos de atenciones	Instituciones	No de pacientes atendidos	% de pacientes atendidos
Atención secundaria de salud (ASS)	Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado"	507	25
Atención Primaria de Salud (APS)	19 Policlínicos	1553	75

Al analizar los niveles de atenciones por años, predominó en sus inicios la atención en el nivel secundario de salud con su decrecimiento paulatino, que dio paso al aumento en la atención primaria y de las atenciones por pie diabético por años. (Gráf. 1)



Graf. 1 Por ciento de cobertura de los niveles de atención / años.

Según la clasificación de Mc Cook las lesiones más frecuentes se presentaron en el pie diabético neuroinfeccioso con un total de 1 811 para un 88 %. (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación de los pacientes estudiados según Mc Cook.

Años	Pie Diabético Neuroinfeccioso	Pie Diabético Isquémico	Total
2012	389	102	491
2013	865	120	985
2014	557	27	584
Total	1 811	249	2 060

Se encontró predominio de las lesiones menos complejas Wagner 2, con 1 314 pacientes para un 64 % del total, y solo en 20 pacientes fue necesario una amputación mayor de su extremidad para un 0,9 %, la mayor frecuencia correspondió con las lesiones Wagner 4 en 18 pacientes (0,8 %) del total. (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados del programa, según clasificación de Wagner (2012-2014) y su relación con las amputaciones mayores (AMP) realizadas.

Año	W-1	A M P +	W-2	A M P +	W-3	A M P +	W- 4	A M P +	W-5	A M P +	Total de UPD	Total de AMP
2012	2	0	224	0	186	0	70	5	9	0	491	5
2013	5	0	582	0	286	0	110	7	2	1	985	8
2014	0	0	508	0	60	1	15	6	1	0	584	7
Total	7	0	1 314	0	532	1	195	18	12	1	2 060	20

DISCUSION

Se considera que cerca de la mitad de las personas diabéticas permanecen sin ser diagnosticadas (46 %). De modo que por cada enfermo, existe uno que desconoce que padece la enfermedad e incluso, puede demorar más de 10 años en saberlo.⁽⁷⁾ En esta investigación los resultados muestran una mayor frecuencia de DM tipo 2 con un 98,4 %, similares a los encontrados por el autor Arístides García donde se manifiesta a que el 5 % de los individuos diabéticos padecen el tipo 1, mientras que el tipo 2 es más frecuente (95 %).⁽⁷⁾

En el estudio se encontró que en la provincia de Pinar del Río, el tratamiento con Heberprot-P es de preferencia ambulatorio, con 1 553 pacientes incluidos en las instituciones de APS que refleja el 75 % en este tipo de atención. Esto se debe a que la provincia fue vanguardia y pionera en la aplicación del medicamento desde sus inicios con los ensayos clínicos en el 2006 a nivel nacional y en el año 2007 a nivel provincial en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" a través del "Programa de atención integral al paciente diabético con úlcera del pie diabético UPD y el uso del Heberprot-p". Los resultados alcanzados en este periodo se dieron a conocer en una entrevista realizada a Manuel Raíces, del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, quien expresó que aplicado por primera vez en el país en 2007.

El "Programa de atención integral al paciente diabético con úlcera de pie diabético y el uso del Heberprot-P" ha llegado a más de 88 mil pacientes en estos 12 años y ha evitado unas 17 mil amputaciones, declaró el especialista a Prensa Latina, a propósito del I Congreso Internacional de Diabetes. Al referirse al año 2018, destacó que fueron tratados alrededor de 12 mil pacientes y las amputaciones en el país se limitaron a unas mil 700 cuando en realidad debieron haber ocurrido cuatro mil, todo lo que redonda en menos costo para el sistema de salud y para las familias.⁽⁸⁾

Esto ha sido posible a partir de la extensión de la terapia y su disponibilidad, beneficiada en Pinar del Río por contar con 11 municipios y en ellos 19 instituciones que conforman el escenario en la Atención Primaria de Salud (APS) para la aplicación del Heberprot-P, cinco de ellos con varias instituciones. Para el trabajo en equipo, la apertura y continuidad del programa, fueron capacitados y entrenados médicos generales integrales, licenciadas en enfermería y podología para, elevando el tratamiento ambulatorio.

De esta forma se disminuyeron la hospitalización, las estadías, los costos hospitalarios y el número de intervenciones quirúrgicas. Solo el 25 % fue tributario de atención secundaria de salud con 507 casos, lo que coincide con lo resaltado por Manuel Raíces.⁽⁸⁾ En la actualidad, Escalante Padrón plantea que este programa de extensión nacional, se utiliza en 458 unidades de salud presentes en las 15 provincias nacionales y el municipio especial Isla de la Juventud, así como en una veintena de países. Los resultados han provocado que los propios pacientes, sus familiares y el personal de salud involucrado, sean promotores del uso del fármaco.⁽⁹⁾

Debido a toda la experiencia ganada durante los años anteriores y toda una gama de actividades llevadas a cabo, fue posible el aumento progresivo de las atenciones por años y el aumento a partir del año 2013 de las atenciones en los escenarios de atención primaria de salud.

Por ejemplo: aumento de la capacitación, entrenamiento y diplomados en Manejo integral al paciente diabético y el uso de Heberprot-P. Incremento de la divulgación en los medios de difusión masiva. Participación en los consejos de salud provincial para la intersectorialidad. Jornadas de salud municipal y provincial. Pesquisas activas y dispensarización de pacientes diabéticos, con úlceras en sus pies y factores de riesgo vascular.

Se realizaron recorridos municipales en vista a que todo paciente diabético con UPD conozca del programa y donde acudir. Creación de: club de pacientes diabéticos y familiares, círculos de interés en las escuelas primarias, secundarias y de pre-universitario, de la primera consulta a nivel nacional para la atención al pie de riesgo. Interconsulta por los especialistas de angiología y cirugía vascular a todas las áreas de salud municipales semanalmente y quincenal en los restantes municipios, todo el apoyo de la dirección de salud pública provincial y del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana.

En este sentido, la actual investigación coincide con el investigador Manuel Raíces, quien enfatizó en la importancia del trabajo en equipo que incluye la creación de la percepción de riesgo en la población diabética para que por sí mismos detecten las lesiones desde el primer momento o eviten la aparición de ellas con buenos controles glucémicos.⁽⁸⁾

Se coincide además con otros autores que comentan que la prevención primaria es el primer contacto del paciente con un sanitario; desde allí la educación será el primer paso para prevenir las lesiones de los pies. El conocimiento de los pacientes diabéticos acerca del cuidado de sus pies se refleja en la reducción del riesgo de desarrollar úlceras, mejora de la calidad de vida y disminución de los gastos con los ingresos y las amputaciones. Para que el individuo adquiera su responsabilidad es necesario que domine conocimientos y desarrolle habilidades para el autocuidado.⁽¹⁰⁾

Feldman EL, y McCulloch DK,⁽¹¹⁾ describieron en su estudio que las úlceras neuropáticas fueron más frecuentes, lo cual coincide con lo reportado en la presente investigación y con otros reportes que expresan que la neuropatía periférica sigue siendo un desafío entre los pacientes diabéticos, la edad avanzada, la diabetes de mayor duración y el control deficiente de la glucemia son factores de riesgo bien reconocidos para la neuropatía periférica.⁽¹²⁾

Predominaron las lesiones menos complejas Wagner 2, lo que concuerda con Rodrigo Fiallo en su estudio, ⁽¹³⁾ por su detección precoz y la reducción del grado de gravedad. Esto evita lesiones de mayor envergadura que pueden llevar a la pérdida de la extremidad.

En la investigación con el uso intralesional del Heberprot-P el porcentaje de amputación es bajo, a diferencia de otras investigaciones en EE.UU., donde un grupo de investigadores ratifican que la incidencia acumulativa de amputaciones supera el 5 % en la diabetes mellitus tipo 1, y el 7 % en la diabetes mellitus tipo 2, en la población diagnosticada antes de los 30 años y con una evolución de más de 10 años.⁽⁷⁾ La investigación publicada en la revista Bohemia reporta la reducción de las amputaciones a cubanos con úlceras del pie diabético con el uso del Heberprot- P, resultados.⁽⁸⁾

Los pacientes con enfermedad arterial oclusiva y diabetes son más propensos a desarrollar úlceras isquémicas que los pacientes sin estas enfermedades. La presencia de diversos grados de pérdida tisular, como úlceras, es uno de los signos más evidentes de isquemia de la extremidad,⁽¹⁴⁾ y la presencia de infecciones, úlceras, alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica ensombrecen el pronóstico.⁽⁵⁾ Coincidente con lo expresado anteriormente por ambos autores en esta investigación la mayor frecuencia de amputaciones en el estudio se correspondió con las lesiones Wagner 4 por la presencia de la Enfermedad Vasular Periférica.

La investigación demuestra que es efectivo este medicamento cubano único de su tipo a nivel mundial, creado por la biotecnología cubana que estimula la granulación para un 99,0 % de extremidades salvadas, que mejora la calidad de vida a los pacientes que sufren de UPD. Su utilización no debe verse como una terapia aislada, sino dentro de una estrategia de prevención. Otros estudios han demostrado que resulta muy efectivo para tal dolencia, según lo expresado por especialistas de Ciego de Avila.⁽¹⁵⁾

CONCLUSIONES

La extensión en la aplicación del Heberprot-P al pie diabético es beneficiada por contar con múltiples escenarios, y el adiestramiento del personal médico, de enfermería y podología posibilitó que aumentaran las atenciones ambulatorias en la APS, el diagnóstico precoz de las lesiones, disminución de los costos y estadías hospitalarias. Se les aproximó el servicio a los pacientes, con un 99,0 % de efectividad y un porcentaje bajo de amputación lo que mejora su calidad de vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Contribución de los autores

ARHD, LAD, MRL. Participación importante en la idea y diseño de la investigación.

LAD, MRL, BDB. Realizó procesamiento estadístico.

ARHD, LAD, BDB, ASR. Seleccionó la muestra del estudio.

MRL. Elaboró el instrumento de medición.

ARHD, MRL. Redactó el borrador y la versión final del manuscrito. Revisión crítica de la versión final y la aprobó para su publicación.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5021

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. La diabetes, un gran problema sanitario. Universidad de Burgos [Internet]. 2017 [citado 07/12/2020]. Disponible en: <https://www.ubu.es/noticias/la-diabetes-un-gran-problema-sanitario>
2. 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®. AMC [Internet]. 2019 [citado 07/12/2020]; 19(4): 357-65. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400007&lng=es
3. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2017 and 2030. Diabetes Research Clinical Practice [Internet]. 2017 [citado 07/12/2020]; 94(3): 311-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822711005912>
4. Llanes Barrios JA, Acosta Ravelo Y, Martínez Díaz Y, Melgarejo Rivero B, Torres Zaldivar A. Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2015 [citado 07/12/2020]; 16(2): 139-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000200003&lng=es
5. Li Y, Burrows NR, Gregg EW, Albright A, Geiss LS. Declining rates of hospitalization for nontraumatic lower-extremity amputation in the diabetic population aged 40 years or older: U.S., 2008–2018. Diabetes Care [Internet]. 2012 Feb [citado 07/12/2020]; 35(2): 273–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263875/>
6. Fernández Montequín J, Herrera Martínez LS, Negrín Martínez S, Berlan Acosta J, López Mola E, Valdés Pavón RA, et al. Manual de promotores Heberprot-P. Una herramienta imprescindible para los heberprotistas. La Habana: Editorial Elfos Scientiae; 2017.
7. García Herrera AL. Diagnóstico y tratamiento del pie diabético. La Habana: Editorial Elfos Scientiae; 2018.
8. Uso del Heberprot- P reduce en 71% amputaciones a cubanos con úlceras del pie diabético. Revista Bohemia [Internet]. 2019 [citado 07/12/2020] Disponible en: <http://bohemia.cu/salud/2019/05/uso-del-heberprot-p-reduce-en-71-amputaciones-a-cubanos-con-ulceras-del-pie-diabetico/>
9. Escalante Padrón O, Álvarez Escalante G, Manchola Padrón E, Álvarez Hidalgo R. Impacto social de una tecnociencia: Heberprot-P. Rev Hum Med [Internet]. 2014 [citado 10/04/2020]; 14(1): 184-205. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202014000100012&lng=es
10. García Velásquez JM, Brito Blanco D, Santos Rofes BI, Ricardo Olivera D, García Albelo E, Fleites Fonticiella L. La educación del paciente diabético con pie de riesgo. Acta Médica del Centro [Internet]. 2018 [citado 07/12/2020]; 12(1): [aprox. 9p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2018/mec181d.pdf>

11. Maher Khmour R. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [Internet]. 2020 [citado 07/12/2020]: 863–872. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jphp.13241>
12. Kisozi T, Mutebi E, Kisekka M, Lhatoo S, Sajatovic M, Kaddumukasa M, et al. Prevalence, severity and factors associated with peripheral neuropathy among newly diagnosed diabetic patients attending Mulago hospital: a cross-sectional study. *Afr Health Sci* [Internet]. 2017 Jun [citado 07/12/2020]; 17(2): 463–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29062342/>
13. Fiallo Cobos R, Gómez Leyva B, Díaz Armas MT. Heberprot-P®: efectividad terapéutica en pacientes con úlcera de pie diabético en Hospital General Docente de Chimborazo, Ecuador. *Correo Científico Médico* [Internet]. 2020 [citado 07/12/2020]; 24(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2020/ccm201h.pdf>
14. Bolaños Martínez I, Chaves Chaves A, Gallón Vanegas L, Ibañez Morera M, López Barquero H. Enfermedad arterial periférica en miembros inferiores. *Revista Medicina Legal de Costa Rica* [Internet]. 2019 Mar [citado 07/12/2020]; 36(1). Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v36n1/2215-5287-mlcr-36-01-84.pdf>
15. Buena efectividad del medicamento Heberprot P en provincia cubana [Internet]. 2017 [citado 07/12/2020]. Disponible en: <http://misiones.minrex.gob.cu/es/articulo/buena-efectividad-del-medicamento-heberprot-p-en-provincia-cubana>