

Valoración de los eventos adversos del Heberprot-P en el municipio de Sancti Spíritus. 2012-2013.

MsC. Ángel Roberto Pentón Velázquez¹, MsC. Arazai Padrón González², MsC. Raylen Escobar Román³, MsC. Daimi Castillo Quintana⁴, Dra. Karen Remedios Rodríguez⁵, Dra. Yanicel Sorí León⁶, MsC. Maribel Torres Cobas⁷, MSc. Yaima Echevarría Cala⁸.

1. Licenciado en Enfermería. Especialista en primer grado en Farmacología. Master en Educación Médica. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. aroberto.ssp@infomed.sld.cu
2. Licenciada en Enfermería. Master en Educación Médica. Profesor Auxiliar. Hospital General Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus.
3. Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Master en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. e-mail.raylen@infomed.sld.cu
4. Licenciada en Psicología. Master en Psicología médica. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Profesora Auxiliar.
5. Doctora en Medicina. Especialista en I Grado en Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Instructor.
6. Doctora en Medicina. Especialista en I Grado en Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Asistente.
7. Doctora en Medicina. Especialista en I Grado en Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Asistente.
8. Doctora en Medicina. Especialista en I Grado en Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Instructor.

Resumen

Introducción. El Heberprot- P es un fármaco cubano para el tratamiento de la úlcera de pie diabético. **Objetivo:** evaluar el comportamiento de los eventos adversos del Heberprot-P con las dosis de 25 µg y 75 µg en el tratamiento de las úlceras del Pie diabético en el municipio de Sancti Spíritus en los años 2012 y 2013. **Métodos:** se realizó un estudio observacional de 625 pacientes pertenecientes al municipio de Sancti Spíritus, con el diagnóstico de pie diabético. Los datos fueron obtenidos de la base de datos provincial. Se realizó un análisis demográfico de la población en estudio, se determinó la relación cantidad de dosis empleadas con las dosis de 25 y 75 µg, la comparación de proporciones para dos muestras independientes y la comparación entre el promedio de dosis y la presencia de eventos adversos. Se emplearon métodos estadísticos de correlación y cálculo porcentual. **Resultados:** predominó el sexo femenino en un 59.36%, además de los pacientes diabéticos tipo II en un 93.6% con respecto a los pacientes diabéticos tipo I; y de ellos con pie diabético Wagner II en un 51.04%. Los eventos adversos más frecuentes fueron el dolor y ardor en el sitio de inyección. No existió relación entre la aparición de eventos adversos y la cantidad de dosis administradas. **Conclusiones:** Es de vital importancia el reporte y publicación reacciones adversas medicamentosas para de esta forma contribuir a al desarrollo de medicamentos de forma correcta y por ende aumentar la calidad de vida del paciente lo cual es el principal objetivo de todo tratamiento.

Palabras claves: *Úlcera de pie diabético ,dosis, eventos adversos*

Abstract

Assessment of adverse events Heberprot-P in the town of Sancti Spiritus. 2012-2013.

Introduction: The Heberprot- P is a Cuban drug for the treatment of diabetic foot ulcer.

Objective: To evaluate the behavior of adverse events Heberprot-P with doses of 25 mg and 75 mg in the treatment of diabetic foot ulcers in the municipality of Sancti Spiritus in 2012 and 2013. **Methods:** A study was conducted observational 625 patients in the city of Sancti Spiritus, with the diagnosis of diabetic foot. They data were obtaining from provincial database. A demographic analysis of the population was carried out in the study, the number of doses ratio employed with doses of 25 and 75 mg, comparison of proportions for two independent samples and comparison between the average dose and the presence of adverse events was determined. Statistical correlation methods and percentage calculation were used. **Results:** predominance of females in a 59.36%, in addition the type II diabetic patients at 93.6% compared to type I diabetic patients; and Wagner II diabetic them standing in a 51.04%. The most common adverse events were pain and burning at the injection site. There was no relationship between the occurrence of adverse events and the number of doses given. **Conclusions:** It is vitally important publication reporting adverse drug reactions to contribution of the development of drugs correctly and therefore increase the quality of life of the patient, which is the principal objective of any treatment.

Keywords: *diabetic foot ulcer, dosage, adverse events*

Introducción.

La diabetes mellitus (DM) y en especial la tipo II es una enfermedad endocrino metabólica que presenta a nivel internacional una alta prevalencia a nivel mundial, la misma presenta una gran predisposición genética y ambiental además influir cambios en los hábitos de vida, las dietas hipercalóricas y el envejecimiento.¹

En el año 2000 se reportaron aproximadamente 150 millones de personas con DM a nivel mundial, de ellas el 54 % correspondía a América Latina y el Caribe según datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se estima que para el 2025 alcanzará los 300 millones^{2,3}.

En Cuba la tasa de prevalencia de (DM) al cierre de 2011 fue de 45.7 por 1000 habitantes, con diferencias entre ambos sexos: 35.7 por 1 000 habitantes en el sexo masculino y 55.8 por 1 000 habitantes en el sexo femenino. En este mismo año la mortalidad por (DM) se encontró entre las primeras diez causas de muerte, con una tasa de 19.9 fallecidos por 100 000 habitantes^{4,5}.

Las afecciones de los pies en los pacientes con (DM) constituyen una de las principales causas de morbilidad y discapacidad, por lo que es el principal factor de riesgo no traumático para la amputación de miembros inferiores. La ulceración del pie es una complicación significativa de la (DM), con una incidencia anual ligeramente superior al 2% en todos los pacientes con esta enfermedad, y se eleva entre 5.0 y 7.5% en los que presentan neuropatía periférica^{4, 6}.

Se estima que un 15% de los pacientes con diabetes desarrollarán úlceras en algún momento de su vida; alrededor de un 10% a un 30% de los pacientes diabéticos con úlceras progresarán a amputación. En Cuba se realizan cerca de 1000 amputaciones de miembros inferiores cada año. La mortalidad a los cinco años de los pacientes a los que se les practica una amputación de miembros inferiores es entre un 50 y un 60 %⁴.

Dentro de la fisiopatología del pie diabético se le atribuye a las alteraciones en el proceso de cicatrización de las heridas del paciente diabético, donde el factor de crecimiento epidérmico juega un papel importante.

Cuba desde el año 1999 introdujo en el mercado internacional el Heberprot- P (Factor de Crecimiento Humano Recombinante), único en el mundo para el tratamiento del pie diabético neuropático y con componente isquémico. La literatura recoge datos estadísticos en los cuales se expresa hasta un 85% de aparición de granulación total en pacientes portadores de entidades graves (del grado 1 al 4 de Wagner) ⁷.

En los estudios preclínicos de seguridad demostraron que el producto no es mutagénico ni genotóxico, tampoco inicia el proceso de transformación maligna de las células normales⁸.

Por todo lo anterior podría plantearse como hipótesis: ¿Cómo se comportaron los eventos adversos del Heberprot-P en pacientes con úlcera del pie diabético del municipio de Sancti Spíritus en los años 2012 y 2013?

Para ello, el objetivo de esta investigación se basó en evaluar el comportamiento de los eventos adversos del Heberprot-P con las dosis de 25 µg y 75 µg en el tratamiento de las úlceras del pie diabético en el municipio de Sancti Spíritus en los años 2012 y 2013.

Materiales y Métodos.

Se realizó un estudio observacional en el municipio de Sancti Spíritus en los años 2012 y 2013.

Los datos fueron obtenidos de la base de datos provincial del grupo del Proyecto del Pie diabético para la administración del Heberprot-P.

Fueron incluidos 625 pacientes con diagnóstico de úlcera de pie diabético, tratados con Heberprot-P. En un grupo se administraron bulbos de 25 µg segundo grupo bulbos de 75 µg y un tercer grupo ambas dosis.

Los criterios de inclusión estuvieron contenidos en todos los pacientes que se encuentran en la base de datos que reúnan los siguientes requisitos:

Pacientes diabéticos con diagnóstico de pie diabético según la escala de *Wagner*, del sexo masculino y femenino, con edad comprendida entre 16 y 100 años. Pacientes con lesiones localizadas en cualquiera de los miembros inferiores y que sean atendidos en los policlínicos Norte, Centro Y Sur y el hospital general "Camilo Cienfuegos".

Los criterios de exclusión fueron los pacientes que en la base de datos le falten datos o con lesiones localizadas en otras regiones anatómicas que no sean los miembros inferiores.

Las variables de estudio estuvieron constituidas por: el tipo de DM, sexo, clasificación de Wagner, miembro afectado, evento adverso y dosis.

Para el análisis de las características de la población de estudio y los eventos adversos según las diferentes dosis de 25 y 75 µg se utilizaron estadística descriptiva, distribución de frecuencias y porcentaje.

Para el realizar la correlación entre las dosis y los eventos adversos se creó una base de datos en el sistema estadístico SPSS, donde se utilizó el Test comparación de media para muestra independiente y el Test de comparación de proporciones para dos muestras independientes.

Resultados

En el análisis demográfico del municipio de Sancti Spíritus (Tabla 1) se observó que fueron atendidos un total de 625 pacientes, de ellos 303 en los policlínicos y 322 en el Hospital General "Camilo Cienfuegos" con un predominio del sexo femenino respectivo

tanto en los policlínicos como en el hospital en un 62.70 % y el 56.21%, para un total general municipal de un 59.36%.

Al realizar el análisis de los pacientes en estudio en cuanto a la clasificación de la DM, predominaron los pacientes diabéticos tipo II (93.6%) con respecto a los pacientes diabéticos tipo I.

Según la clasificación de Wagner para el pie diabético, se halló un mayor número de casos en la categoría II atendidos tanto en la atención primaria (55.11%) como en la atención secundaria (47.20%) ocupando el Wagner II el primer lugar a nivel municipal (51.04%) en cuanto a la incidencia de los pacientes con esta categoría. Es oportuno destacar que la segunda categoría con un alto índice de atención en las unidades estudiadas, fueron los casos con clasificación de Wagner III para un 31.36%.

El miembro inferior que presentó un mayor índice de lesiones fue el izquierdo con un 55.04%.

Como dificultad del estudio se pudo apreciar la falta de datos de los pacientes y de aplicarse el producto en sitios ajenos a los miembros inferiores, reportados en la base de datos, (163 pacientes para un 26,08%).

El comportamiento de los eventos adversos en los pacientes que utilizaron la presentación de 25 µg. (Gráfico. 1), los de mayor incidencia fueron el dolor en el sitio de inyección (81.81%) y el ardor en el sitio de inyección (80.16%). Además, según los datos analizados se observó que existe un 16.52 % de los pacientes a los que no se le identificaron eventos adversos.

Respecto a los efectos adversos presentados pero a dosis de 75 µg, (Gráfico. 2), se observó con mayor frecuencia: dolor en el sitio de inyección (54.541%) y ardor en el sitio de inyección (33.56%). Se apreció también que en un 37.43% de los pacientes no se expresaron eventos adversos.

En el grupo en el que se administraron ambas dosis (25 y 75 µg) (Gráfico. 3), los eventos adversos más frecuentes coincidieron en el dolor en el sitio de inyección (66.66 %) y el ardor en el sitio de inyección (53.33 %). Similar a los otros grupos de dosis de la investigación se registró un 26.66 % de pacientes a los cuales no se le reportaron eventos adversos. Náuseas

En la comparación de las medias muestrales independientes entre las presentaciones de 25 y 75 µg, se observó que al comparar las mismas, el grupo de pacientes de 25 µg la media de dosis fue de 6.95 con una desviación estándar de 8.301. Por otra parte en el grupo de 75 µg la media fue 5.25 con una desviación estándar de 3.943. En este caso la media total de dosis usadas en los dos grupos es significativamente mayor en la dosis del grupo de 25µg, con una $p=0.001$.

Al comparar las proporciones para dos muestras diferentes en cuanto al número de eventos adversos (Tabla 2), se observó una significativa diferencia entre ambos grupos, que es más evidente en el grupo 75 µg para un 38.1% con respecto al de 25 µg.

Discusión.

En el estudio realizado en el municipio de Sancti Spíritus, con relación a la incidencia del pie diabético según el género, se pudo apreciar la prevalencia del sexo femenino sobre el masculino en un 59.36%; coincidiendo con otros estudios realizados por la Asociación Latinoamericana de Diabetes en el 2013³ y por Portero-Otín⁹, en los cuales el predominio del sexo en la diabetes tipo II es el femenino. Otros autores refieren que se puede establecer relación causal estadísticamente significativa entre el pie diabético y el sexo masculino¹⁰⁻¹².

El Predominio de la diabetes tipo II quedó demostrada al observar la alta incidencia de este tipo de pacientes tanto en los policlínicos como en el hospital, generalizándose en el municipio este comportamiento, lo cual a su vez coincide con los resultados como los obtenidos por Junco Gelpi¹³.

Atendiendo a la clasificación del pie diabético según las categorías de Wagner, se pudo observar que prevaleció la categoría II, tanto en los policlínicos (55. 11%) como en el hospital (47.20%).

En el caso de la atención primaria de salud esta cifra habla a favor de una buena captación de los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, pero el elevado número de pacientes con Wagner 2 que aún es atendido en la atención secundaria del municipio, quizás esté propiciado por la decisión del enfermo de ser atendido directamente en el hospital. Esta investigación no define como objetivo fundamental abordar la causa de este aspecto.

La segunda categoría de mayor prevalencia en las unidades fueron los Wagner III, para un 31.36%. Es importante destacar que los pacientes con este nivel de afectación son tributarios a ser amputados (al igual que los de Wagner 4). Estos resultados coinciden con los reportados por Fernández⁸.

Referente a la incidencia de la aparición de las lesiones en uno u otro miembro inferior, no existe ninguna evidencia que demuestre predominio en un miembro específico (derecho o izquierdo), por lo pronto en la investigación se observó más afectación del izquierdo.

La utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar¹², de ahí que la relación eficacia – toxicidad es decisiva para el registro de un nuevo medicamento y después de comercializados.

La farmacovigilancia activa tras el empleo del Heberprot-P en Cuba, se reportó con más frecuencia el temblor de frío, el dolor y el ardor en el sitio de la aplicación. En la práctica

médica habitual se han creado procedimientos que minimizan o impiden la aparición de estos eventos adversos. Hasta el momento ningún paciente ha padecido cáncer, ni ha habido muertes tras su aplicación.

Estas evidencias clínicas demuestran que el Heberprot-P es un producto terapéutico de primera línea para la eliminación de las úlceras del pie diabético⁸.

La aparición de los eventos adversos del estudio, fueron diferenciados según las diferentes dosis de tratamiento.

En la investigación se pudo apreciar que los eventos adversos de más alta incidencia han sido el dolor y el ardor en el sitio de administración, seguido de los temblores. También se aprecia que existe un número de pacientes en los cuales no se reportaron eventos adversos. Estos resultados son similares a los obtenidos por Fernández-Montequíny Berlanga en sus investigaciones ^{14,15}; donde en un estudio piloto reportado en el 2006, con 29 pacientes con úlceras del pie diabético isquémicas y neuropáticas, grado 4 según Wagner y sin otra alternativa terapéutica, se utilizó el Heberprot-P con dosis de 25 µg por vía intralesional y como resultado se logró que el producto fuera bien tolerado y los eventos adversos reportados fueron, dolor en el sitio de aplicación (100%), temblor de frío (14,2%), fiebre (7,1%), escalofríos (7,1%), e infección de la lesión (7,1%)¹⁵.

En el mismo año se realizó un ensayo clínico fase III con Heberprot-P aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo, donde se incluyeron 149 pacientes divididos en tres grupos con dosis de 75 µg, 25 µg y placebo. Los eventos más frecuentes reportados considerando los grupos de tratamiento fueron: dolor en el sitio de administración (32%), temblor de frío (30,8%), ardor en el sitio de administración (27,1%), infección local (18,5%), escalofríos (18,5%), entre otros. El análisis entre los grupos de tratamiento mostró diferencias estadísticamente significativas solamente para el caso de los escalofríos y el temblor de frío, los cuales fueron más frecuentes en el grupo de 75µg ¹⁴.

En el estudio se compararon los grupos de dosis de 25 y 75 µg en cuanto a la media de dosis administradas en cada uno y se apreció que en el grupo de 25µg fue más significativa la cantidad de dosis aplicadas en los pacientes. Cuando se aplica el producto en un paciente generalmente se comienza con la dosis de 75 µg y se administra 25 µg si la lesión mejora en su evolución, si la lesión es pequeña y no requiere de altas dosis o si la aparición de los eventos adversos es son frecuentes o graves.

También ha ocurrido que los pacientes comienzan el tratamiento con dosis de 75 µg y han sido tan graves los eventos adversos, que ha sido necesario cambiar a dosis de 25 µg.

En la comparación de la proporción de sujetos de los grupos estudiados, en cuanto a la aparición de los eventos, se apreció diferencias, por lo que existe una relación de dependencia ($p=0.000$) entre el hecho de pertenecer a uno u otro grupo de tratamiento

y presentar eventos adversos. Estos resultados coinciden con los reportados por García en su estudio de 2012¹⁶.

En la búsqueda de la relación entre la media de dosis y la presencia de eventos adversos, se obtuvo como resultado que no existen suficientes evidencias para afirmar que el promedio de dosis utilizada en los sujetos que desarrollaron o no eventos adversos fue diferente, por lo que los mismos pueden estar relacionados con las características farmacológicas del producto, resultados que se evidenciaron en otros estudios¹⁴.

Conclusiones.

Para todo nuevo medicamento que sale al mercado, ya sea que se encuentre en la etapa de post-comercialización o simplemente que esté siendo usado por la población; es de vital importancia el reporte y publicación de sus reacciones adversas. De esta forma, no solo se contribuye al desarrollo de medicamentos, sino al uso racional de los mismos; y por ende, al aumento de la calidad de vida de los pacientes, que es el principal objetivo de todo tratamiento farmacológico. De allí la importancia de este estudio, el cual contribuye a la recopilación de los principales efectos no deseados del Heberprot-P en Sancti Spíritus; y de esta forma no solo aporta la información necesaria para el personal autorizado en la indicación y administración de este fármaco, sino que el paciente podrá estar informado de las principales reacciones adversas del producto.

Tabla 1. Análisis demográfico de las variables de estudio del municipio de Sancti Spiritus. Años 2012-2013. N=625

VARIABLES		INSTITUCIONES				Municipio N= 625	
		Policlínicos N= 303		Hospital N= 322			
		n	%	n	%	n	%
Género	Masculino	113	37.29	141	43.78	254	40.64
	Femenino	190	62,70	181	56.21	371	59.36
Diabetes	Tipo I	22	7.26	18	5.59	40	6.4
	Tipo II	281	92.73	304	94.40	585	93.6
Clasificación de Wagner	1	58	19.14	16	4.96	74	11.84
	2	167	55.11	152	47.20	319	51.04
	3	71	23.43	125	38.81	196	31.36
	4	5	1.65	27	8.38	32	5.12
	5	2	0.66	2	0.62	4	0.64
Miembro Afectado	MID	24	40.92	157	47,20	181	28.96
	MII	179	59.07	165	51.24	344	55.04

Leyenda: MID (Miembro inferior derecho), MII (Miembro inferior Izquierdo)
Fuente: Base de datos del SPSS.

Gráfico 1. Comportamiento de los eventos adversos en los pacientes que utilizaron la presentación de 25 µg.

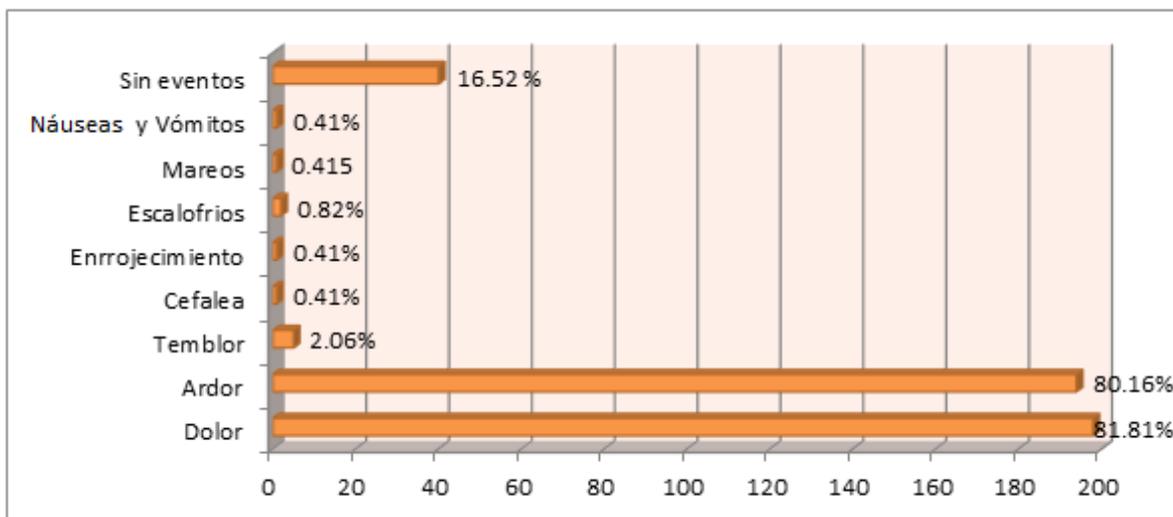


Gráfico 2. Comportamiento de los eventos adversos en los pacientes que utilizaron la presentación de 75 µg.

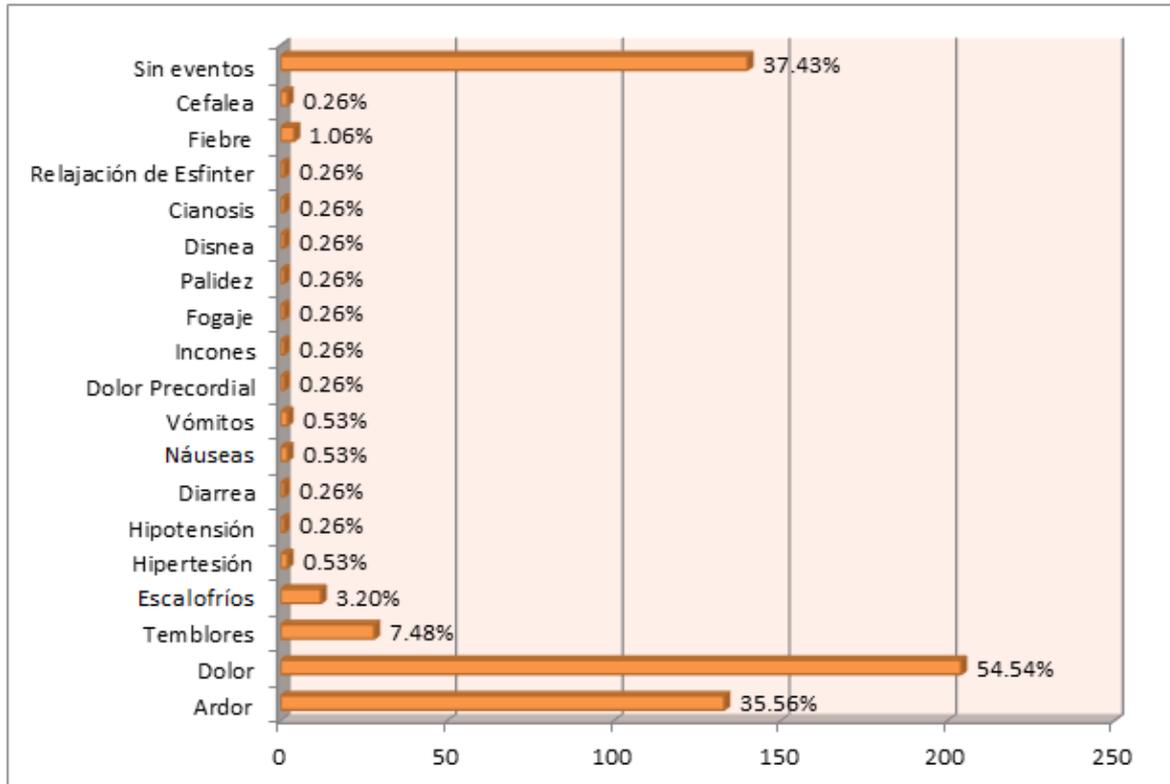


Gráfico No. 3 Comportamiento de los eventos adversos en los pacientes que utilizaron las presentaciones de 25 y 75 µg.

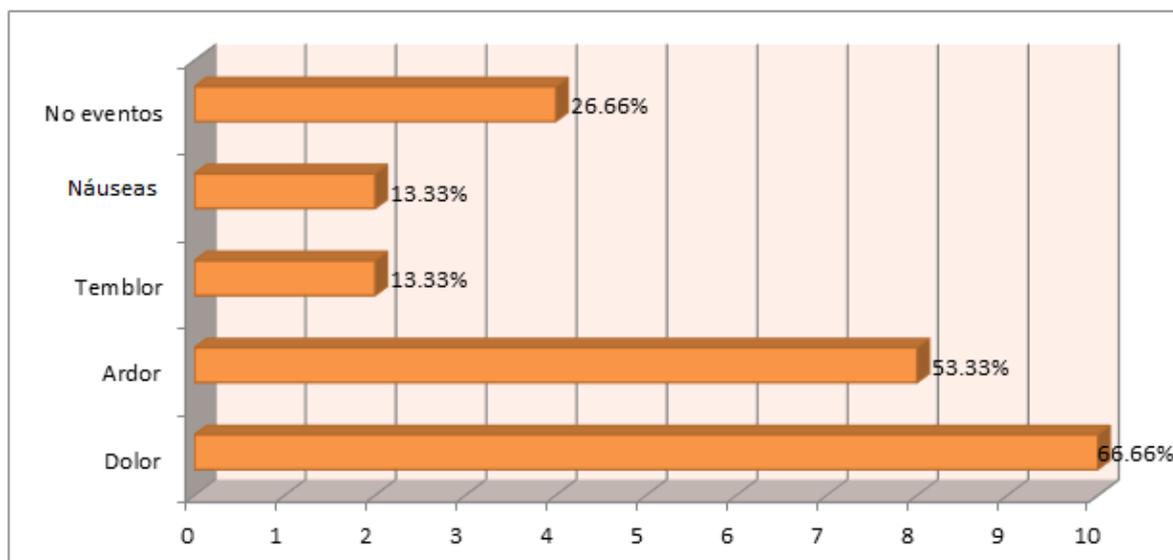


Tabla 2. Proporción de los eventos adversos en relación con los grupos de las presentaciones de 25 y 75 µg.

Presencia de Evento Adverso		Grupo		Total Dosis
		Dosis25 µg	Dosis75 µg	
Sí	Número	202	235	437
	%	32,8	38,1	70,9
No	Número	40	139	179
	% Total	6,5	22,6	29,1

Significación estadística: $p=0.095$

Fuente: Base de datos del SPSS.

Referencias Bibliográficas

1. Bustillo Solano EE, Bustillo Madrigal EE, Pérez Francisco Y, Pérez Sosa R, Brito García A, *et al.* Prevalencia de la diabetes mellitus y de la glucemia alterada en ayunas en un área de la ciudad de Sancti Spíritus. *Rev Cubana Endocrinol.* mayo-ago. 2013;24(2): 107-124. [Citado 8 mayo2016].
Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v24n2/end02213.pdf>
2. American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(Supl.1): S1- S112. [Citado 8 mayo2016].
Disponible en: <http://www.healthmonix.com/ADAWebcastSOC2016/common/files/2016SofC.pdf>
3. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD 2013 sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Rev Asoc Latinoam Diab.* 2013; (Supl.1): 1-142. [Citado 16 mayo2016].
Disponible en: http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Diabetes/GUIAS_ALAD_2013.pdf
4. Bustillo Santandreu M, Feito Castex T, García Seco F, Álvarez López Y, Guerra Durán B. Resultados del tratamiento con heberprot-P a pacientes con diagnóstico de pie diabético en el Municipio de Ranchuelo. *Acta Médica del Centro.* 2014; 8(2): 16-22. [Citado 5 septiembre 2016]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/115/pdf>
5. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. Position Statement. *Diabetes Care.* 2013; 36 (Suppl. 1): S67- S74.[Citado 22 abril2016]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/36/Supplement_1/S67.full.pdf
6. Sun JH, Tsai JS. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Res ClinPract.* 2012; 95(3):358-63.
7. Fernández J, Mena G, Santiesteban L. El heberprot-p es una alternativa eficaz en el tratamiento del pie diabético grado 5 de la clasificación de wagner. *Revista española de investigaciones quirúrgicas.* 2009; 12(4):165-8
8. Fernández Montequín J, Herrera Martínez LS, Negrín Martínez S, Berlanga Acosta J, López Mola E, *et al.* Manual de Promotores Heberprot-P. Una herramienta imprescindible para los heberpropistas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Editorial Elfos Scientiae. 2011.
9. Portero-Otín M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Ruiz MC, Prat J, Salvayre R, *et al.* Advanced glycationend product precursor simpair epidermal growth factor receptor

- signaling. Diabetes. 2002; 51:1535-42. [Citado 28 mayo2016]. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/51/5/1535.full.pdf>
10. Marinello Roura J, Blanes Mompó JL, Escudero Rodríguez JR, Ibáñez Esquembre V, Rodríguez Olay J. Consenso sobre pie diabético. Angiología. 1997;49 (5):193-230.
11. Hernández Rivero I MJ, Llanes Barrios JA, Acosta Laperla DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul. 2009; 10(1): 3-11. [Citado 18 julio 2016]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang02109.pdf
12. Gallardo PV, Zangronis L, Hernández L. Perfil epidemiológico del pie diabético. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul. 2004; 5(1): aprox 7p.[Citado 18julio 2016]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5_1_04/ang16104.htm
13. Junco Gelpi DA, Moncada Joseph O, Montoya Cardero L E, Blanco Trujillo F, Hernández González JC. Eficacia del Heberprot-P en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. Medisan. 2012; 16(11): 1707-11. [Citado 12junio 2016]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v16n11/san071112.pdf>
14. Fernández-Montequín J, Betancourt B, Leyva-Gonzalez G, Mola E, Galán-Naranjo K, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer treatment up to complete wound closure. Int Wound J 2009; 6(1): 67-72. [Citado 25 abril 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x/pdf>
15. Berlanga J, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, Del Rio A, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in diabetic patients with advanced foot ulcers. Int Wound J 2006; 3(3): 232-9. [Citado 5 septiembre 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-481X.2006.00237.x/epdf>
16. **16.** García Herrera A, Cantero Calderón S, Vázquez Díaz O, Jiménez Pérez MJ, Acosta Cabadilla L. Evaluación de la eficacia y seguridad del Heberprot-P con dos diluentes en el tratamiento del pie diabético. Revista española de investigaciones quirúrgicas. 2012; 5(1): 3-8. [Citado 5 septiembre 2016]. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3878918>

Recibido: 05/05/17

Aceptado: 11/05/17