

Comportamiento de los eventos adversos del Heberprot-P en úlceras del pie diabético en el Policlínico Centro, 2016-2017.

Maribel Torres Cobas¹, Raylen Escobar Román², Ángel Roberto Pentón Velázquez³, Karen Remedios Rodríguez⁴, Yarelyn Prieto Amude⁵, Yaima Echevarría Cala⁶, Yanicel Sorí León⁷

1. Doctora en Medicina. Especialista en Primer Grado en Farmacología. Master en Atención Integral a la Mujer. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Asistente E-mail: maribeltc@infomed.sld.cu.
2. Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Universidad de Sancti Spíritus José Martí Pérez. Profesor Auxiliar e Investigador Auxiliar. E-mail: raylen@uniss.edu.cu
3. Licenciado en Enfermería. Especialista en primer grado en Farmacología. Master en Educación Médica. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. E-mail: aroberto.ssp@infomed.sld.cu
4. Doctora en Medicina. Especialista en I Grado en Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Instructor. E-mail: karen.paradisus@nauta.cu
5. Doctora en Medicina. Especialista en Primer Grado en Farmacología. Universidad de Ciencias Médicas Sancti Spíritus. Instructor. yanelyn@infomed.sld.cu
6. Doctora en Medicina. Especialista en Primer Grado en Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus. Instructor.
7. Doctora en Medicina. Especialista en Primer Grado en Histología. Universidad de Ciencias Médicas Sancti Spíritus. Asistente. E-mail: yanisole1980@gmail.com

Resumen

El Heberprot- P es un fármaco cubano para el tratamiento del pie diabético. Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo con el objetivo de describir el comportamiento de los eventos adversos con el uso del Heberprot-P de 75 µg en pacientes con úlceras del pie diabético en el policlínico docente del área centro del municipio de Sancti Spíritus en los años 2016 al 2017.

El universo de estudio quedó conformado por todos los pacientes diabéticos que potencialmente puede adquirir pie diabético, pertenecientes al Policlínico Docente del Área Centro y la muestra quedó conformada por 264 pacientes, los cuales dieron su consentimiento para formar parte de la investigación.

Se estudiaron las variables edad, sexo, antecedentes patológicos, tipo de diabetes, Clasificación de la ulcera del pie diabético y el Stress así como eventos adversos del Heberprot-P de 75 µg según intensidad, severidad, frecuencia de aparición y resultados de los eventos adversos, en el tratamiento de las úlceras del pie diabético.

Se utilizó para la obtención de los datos una guía de observación y el Test de estrés de Legebre modificado. Se realizó un análisis demográfico de la población determinando el tipo de diabetes, el género, la edad, los antecedentes patológicos personales y la percepción de la enfermedad. De los eventos adversos se determinó frecuencia de aparición, severidad, gravedad y respuesta final. Como resultado se obtuvo que el tipo de diabetes más frecuente fue el tipo 2, con predominio del sexo femenino y mayor incidencia en las edades de 61 a 70 años. Los eventos adversos más reportados fueron el dolor y el ardor en el sitio de aplicación, siendo estos muy frecuentes. De manera general los eventos adversos fueron leves, no graves y de carácter reversibles.

Palabras claves: Dosis, eventos adversos, Heberprot-P, úlcera de pie diabético

Abstract

Behavior of adverse events of Heberprot-P in diabetic foot ulcers in the Polyclinic Center, 2016-2017.

Heberprot-P is a Cuban drug for the treatment of diabetic foot. A prospective longitudinal descriptive observational study was carried out with the objective of describing the behavior of adverse events with the use of 75 µg Heberprot-P in patients with diabetic foot ulcers in the teaching polyclinic of the downtown area of the municipality of Sancti Spíritus in the years 2016 to 2017.

The study universe was made up of all diabetic patients who can potentially acquire diabetic foot, belonging to the Teaching Polyclinic of the Central Area and the sample was made up of 264 patients, who gave their consent to be part of the research.

The variables age, sex, pathological history, type of diabetes, classification of diabetic foot ulcer and Stress were studied, as well as adverse events of Heberprot-P of 75 µg according to intensity, severity, frequency of occurrence and results of adverse events, in the treatment of diabetic foot ulcers.

An observation guide and the modified Legebre Stress Test were used to obtain the data. A demographic analysis of the population was carried out determining the type of diabetes, gender, age, personal pathological history and the perception of the disease. Adverse events determined frequency of occurrence, severity, severity and final response. As a result, it was obtained that the most frequent type of diabetes was type 2, with female predominance and a higher incidence in the ages of 61 to 70 years. The most reported adverse events were pain and burning at the application site, these being very frequent. In general, adverse events were mild, not serious and reversible.

Keywords: Adverse events, diabetic foot ulcer, dosage, Heberprot-P

Introducción.

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre: hiperglucemia. La causan varios trastornos, siendo el principal la baja producción de la hormona insulina secretada por las células β de los Islotes de Langerhans del páncreas endocrino, o por su inadecuado uso por parte del cuerpo, que repercutirá en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.^{1,2}

Dentro de los factores que están influyendo en este comportamiento epidemiológico se encuentra la predisposición genética y los factores ambientales como los cambios de hábitos de vida, una mayor disponibilidad de dietas hipercalóricas y el envejecimiento de la población.³

El número de personas con diabetes mellitus en todo el mundo en el año 2017 se encontraba aproximadamente en 425 millones de personas y de ellas el 62 % correspondía a América Latina y el Caribe según datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el año 2010 este número ascendió a 225-230 millones de personas y para el 2045 alcanzará los 629 millones, comportándose como una verdadera pandemia.^{4,5}

La abrumadora carga de la enfermedad es asumida por los países de ingresos medios y bajos, donde viven cuatro de cada cinco personas con esta afección. Las personas desfavorecidas social y económicamente de todos los países acarrean la mayor parte de este padecimiento.

Las diferencias regionales son afectas en muy diferentes grados. El pacífico occidental tiene más personas con diabetes que cualquier otra región, más de 138 millones. En el otro extremo del ranking regional de la diabetes, la población con diabetes de África es actualmente la más pequeña entre todas las regiones. Sin embargo, en el año 2035 será el doble, lo que resulta nefasto para la capacidad de desarrollo de África, porque más de

las tres cuartas partes de las muertes por diabetes en el 2013 ocurrieron en personas menores de 60 años, es decir, en edades laborales. ⁶

El panorama es igualmente preocupante en América Central y del Sur, donde se prevé que la población con diabetes aumente en 60% en el año 2035. El rápido crecimiento de la diabetes en el Sudeste Asiático, representa cerca de una quinta parte del total de los casos en el mundo. Del mismo modo la riqueza y el desarrollo en Oriente Medio y Norte de África han conducido a una gran proporción de diabetes y uno de cada diez adultos de la región tiene la enfermedad.

Los 10 principales países por número de personas (en millones) con diabetes en el grupo de edades de 20 a 79 años a fines del 2013 son: China 98,4; India 65,1; Estados Unidos 24.4; Brasil: 11.9; Rusia: 10,9; México: 8.7; Indonesia: 8.5; Alemania 7.6; Japón: 7.2.⁶

Cada seis segundos una persona muere de diabetes en el mundo, la diabetes causó 5,1 millones de muertes en el 2013.

Cuba según registros nacionales de dispensarización del 2013, tuvo una prevalencia de 53.7 diabéticos por cada 1000 habitantes, predominó el grupo de edades de 60 a 64 años y del sexo femenino.⁶

Desde finales de 1960 la DM se encuentra entre las diez primeras causas de muerte en Cuba, al término del 2012 hubo 2251 defunciones para una tasa ajustada de 11,6 por 100 000 habitantes. En el 2013, 2246 defunciones para una tasa ajustada de 11.3 por habitantes.

La enfermedad renal diabética representa el 14% (candidatos a hemodiálisis y trasplante el 40% de personas con ERC); la retinopatía diabética, el 25% (de ellos retinopatía proliferativa, el 6%); el pie diabético, en el 10 %, y diabetes gestacional se presenta en el 4.6% de los embarazos.⁷

La diabetes responde al prototipo de enfermedades crónicas de alta prevalencia que precisa cuidados sanitarios continuos, por lo que el aspecto educativo resulta fundamental en la modificación de los hábitos y la adquisición de la capacidad de autocuidado. ^{7, 8,9}

En el año 2017 según la Federación Internacional de Diabetes la prevalencia en Cuba era del 8.3%. También se estimó que el 40% de la población cubana desconocía que podía padecer la enfermedad. Según el género, la enfermedad se presenta en el 45.1% del sexo masculino y en el 66.3% en el sexo femenino. ⁴

En la provincia de Sancti Spíritus en el 2016 se reportó un total de 31478 personas dispensarizadas, lo que constituye un 6.45% de prevalencia. ¹⁰

Con el tiempo la diabetes puede dañar el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios.

La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral (AVC). Un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y AVC).

La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes se quedan ciegos, y un 10% sufren un deterioro grave de la visión.

La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal. Del 10 al 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa.

La neuropatía diabética se debe a lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes. Aunque puede ocasionar problemas muy diversos, los síntomas frecuentes consisten en hormigueo, dolor, entumecimiento o debilidad en los pies y las manos.

En los pacientes con diabetes el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes. ¹¹

Las afecciones de los pies en los pacientes con DM constituyen una de las principales causas de morbilidad y discapacidad, con importante repercusión biológica, psicológica y social pues disminuye su calidad de vida. Estudios epidemiológicos indican que alrededor del 15 % de los pacientes con DM desarrollarán úlceras en los pies durante su vida y aproximadamente del 50% al 70% de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores son de pacientes diabéticos. ^{12,13}

La diabetes y sus complicaciones tienen un importante impacto económico en quienes la padecen, sus familias, los sistemas de salud y los países. Por ejemplo, la OMS calcula que en 2006-2015 China dejará de percibir unos ingresos nacionales de US\$ 558 000 millones a causa de las cardiopatías, los AVC y la diabetes.²

La labor de la OMS en materia de diabetes se complementa con la Estrategia Mundial OMS sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud, cuyo centro de atención son las medidas poblacionales para fomentar la dieta saludable y la actividad física regular, reduciendo así el creciente problema del sobrepeso y la obesidad a escala mundial.

Es posible llevar una vida completa y saludable teniendo diabetes. Los estudios han demostrado que con un buen manejo, muchas de las complicaciones de la diabetes se pueden prevenir o retrasar. El manejo efectivo incluye medidas relacionadas con los estilos de vida, como llevar una dieta saludable, realizar actividad física, mantener el peso adecuado y no fumar.¹⁴

El pie diabético es una [infección](#), [ulceración](#) o destrucción de los tejidos profundos, con base etiopatogenia neuropática y distintos grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores que afecta a pacientes con DM.¹⁵

La relación entre la diabetes y la ulceración del pie fue declarada por primera vez en 1887 por el cirujano Price. Se ha calculado que la incidencia del pie diabético (PD) oscila entre el 1 y el 4.1%. Según las estadísticas cada 30 segundos alguien pierde una pierna en algún lugar del mundo debido a la diabetes, se calcula que el costo directo de una amputación asociada al pie diabético está entre los 30 000 y los 60 000 USD.^{16,17}

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

Es por eso que como parte de las terapias de avanzada en el tratamiento del pie diabético la literatura reporta algunos productos como el Becaplermin (factor de crecimiento plaquetario), el Apligraf (un sustituto de piel obtenido por biotecnología).^{18,}

19,20

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 de aquellos 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).²¹

El factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés) es un polipéptido constituido por 53 aminoácidos, aislados por Stanley Cohen de las glándulas submaxilares de ratones adultos.²²

El EGF estimula la proliferación de fibroblastos, queratinositos y células endoteliales vasculares, de modo que potencia sus propiedades cicatrizantes.

Los estudios pre clínicos de seguridad demostraron que el producto no es mutagénico ni genotóxico, no inicia el proceso de transformación maligna de las células normales y en cuanto a el tiempo de vida media es corta y se excreta a través de la orina.²³

En estudios clínicos previos (fases 1 y 2) en pacientes con Úlceras del Pie Diabético (UPD) se ha confirmado que la administración intralesional de 75 microgramos de Heberprot-P incentiva la cicatrización y como resultados, la formación de un tejido de granulación útil en el lecho ulceroso y el cierre de la herida por segunda intención o mediante injerto de piel; efecto que disminuye el riesgo de amputación. Tales resultados fundamentan la necesidad de introducir la administración exógena de factores de crecimiento como una terapéutica instrumental para mejorar y mantener el proceso de cicatrización en esta población específica, para lo cual la "terapia de reposición" de factores de crecimiento ha incluido la liberación tópica de EGF humano recombinante.^{24,}

^{25,26}

En un estudio piloto realizado en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV), con 29 pacientes con úlceras del pie diabético isquémicas y neuropáticas, grado 4 según Wagner y sin otra alternativa terapéutica.²⁷

Se administró Heberprot-P dosis de 25 µg por vía intralesional. El producto fue bien tolerado y los eventos adversos reportados fueron dolor en el sitio de aplicación (100%),

tremor de frío (14,2%), fiebre (7,1%), escalofríos (7,1%), e infección de la lesión (7,1%).²⁸

En otro estudio realizado en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" en el 2007, se incluyeron 20 pacientes con UPD, grados 3 y 4 de Wagner. Se obtuvo tejido de granulación útil en el 100% de los pacientes, epitelización completa de la lesión en 80% de los pacientes y ningún paciente fue amputado. Se aplicó Heberprot-P® de 75 µg por vía intralesional. El producto fue bien tolerado.

En un ensayo clínico fase III con Heberprot-P aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo, se incluyeron 149 pacientes divididos en tres grupos, los eventos más frecuentes reportados considerando ambos grupos de tratamiento fueron: dolor en el sitio de administración, tremor de frío, ardor en el sitio de administración, infección local, escalofríos, anemia, fiebre, náuseas, vómitos y dolor precordial. El análisis entre los grupos de tratamiento mostró diferencias estadísticamente significativas solamente para el caso de los escalofríos y el tremor de frío, los cuales fueron más frecuentes en el grupo de la dosis más alta de EGF.²⁹

Es por ello que el objetivo de esta investigación se basa en describir el comportamiento de los eventos adversos con el uso del Heberprot-P en pacientes con úlceras del pie diabético en el Policlínico Docente del área Centro del municipio de Sancti Spíritus en los años del 2016 al 2017.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal en el Policlínico Docente del Área Centro del municipio de Sancti Spíritus en los años 2016 y 2017 para describir el comportamiento de los eventos adversos con el uso del Heberprot-P en pacientes con UPD.

El universo de estudio quedó conformado por todos los pacientes diabéticos que potencialmente puede adquirir una UPD, pertenecientes al Policlínico Docente del Área Centro.

La muestra de estudio quedó conformada por 264 pacientes pertenecientes al Policlínico Docente del Área Centro los cuales dieron su consentimiento para formar parte de la investigación.

En este estudio se incluyeron los pacientes diabéticos con diagnóstico de úlcera del pie diabético, del sexo masculino y femenino, con edades comprendidas de 16 y 100 años, con lesiones localizadas en cualquiera de los miembros inferiores, además que tengan adecuada capacidad física y mental para participar de la investigación, también que estén de acuerdo en participar de la investigación y que asistan al área donde se realiza la investigación.

Por otra parte se excluyeron los pacientes con lesiones localizadas en otras regiones anatómicas, con enfermedad psiquiátrica asociada, demencia senil, cardiopatía isquémica, neoplasia, insuficiencia renal o embarazada y que estén en desacuerdo en participar de la investigación.

Se tuvieron en cuenta las variables como: Úlcera del pie diabético, efecto adverso, la edad, antecedentes patológicos, sexo, tipo de diabetes, clasificación de la úlcera de pie diabético (Grado 0-5) y el grado de estrés que refirieron los pacientes.

Para el análisis estadístico se utilizó para el procesamiento de los datos obtenidos a través de los diferentes métodos empíricos, lo que posibilitará un análisis cualitativo y cuantitativo de los datos obtenidos. Es decir para analizar el conocimiento que sobre materia de Úlcera del pie diabético que poseen los pacientes, organizando esta información por medio de tablas de distribución de frecuencias. (Estadística Descriptiva)

La información se recolectó en la encuesta elaborada por la autora y posteriormente se triangularon los datos obtenidos.

La investigación médica fue sujeta a normas éticas que sirvieron para promover el respeto a todos los seres humanos, así como para proteger su salud y sus derechos individuales.

Resultados.

Según el tipo de DM en la cual fue más frecuente encontrar el pie diabético, 262 personas pertenecieron al tipo 2 representando el 99.3%, y solo dos personas tenían diabetes tipo 1, los cuales representaron el 0.7%.

En el análisis de la muestra de pacientes con UPD del Policlínico Centro del municipio Sancti Spíritus se observó que fueron atendidos un total de 264. De ellos el 60.6% perteneció al sexo femenino, como se aprecia en el **Gráfico No. 1**

El **Gráfico No. 2** representa la distribución de pacientes según grupo de edades en la cual se determinó que el grupo de mayor frecuencia de aparición de la UPD se encontraba entre 61 y 70 años de edad con 70 personas las que representan el 26.5% aunque también en las edades comprendidas entre 71 a 80 años y de 51 a 60 años reportaron un número elevado de pacientes con un 25.4% y 21.2% respectivamente.

En la **Tabla No. 1** se describe el comportamiento de los antecedentes patológicos personales de los pacientes en estudio. Se pudo apreciar que la patología que predominó en estos pacientes resultó ser la hipertensión arterial con un 39.7% seguidos de la cardiopatía no isquémica para un 34.8% y la hiperlipidemia con el 33.7%.

En la **Tabla No. 2** se aprecia el stress de los pacientes, pudiéndose determinar que 140 pacientes presentaron estrés agudo representando el 53% y 124 presentó estrés crónico, lo que representó el 47%.

Según las diferentes formas de intensidad del estrés se observó que tanto en el agudo como el crónico predominó la categoría de intenso con 18.6% y 16.3% respectivamente.

Según la clasificación de Wagner para el pie diabético, se halló un mayor número de pacientes en la categoría I; 156, los cuales representaron un 59% seguido del Wagner II con 91 personas que representaron el 35%. Como se observa en el **Gráfico No. 3**.

Se reportaron un total de 401 eventos adversos según los resultados manifiestos en la **Tabla No. 3** (sobre la aparición de los eventos adversos por dosis). Los de mayor incidencia al administrar la dosis de 75 µg fueron el ardor en el sitio de inyección (52%) y el dolor en el sitio de inyección (28%).

Los eventos adversos (clasificados según su severidad) que se reportaron fueron fundamentalmente leves para un 97.8% y los moderados para el 2.2%. No fueron reportados eventos severos o mortales que estuvieran relacionados con la administración del medicamento. **Tabla No. 4.**

Según la gravedad, los eventos adversos se comportaron de igual manera. El 97.8% de los ellos fueron no graves y solo el 2.2% fueron graves. Los mismos pertenecieron a pacientes en los cuales se les detectó infección como lo refleja la **Tabla No. 5.**

Según la frecuencia de aparición, se observó que los eventos adversos muy frecuentes fueron el dolor y el ardor en el sitio de administración, los frecuentes fueron los escalofríos, la infección local, la fiebre, la cefalea, las náuseas y vómitos y la inflamación y los infrecuentes fueron la hipotermia, la lipotimia, la hipotensión arterial y la linfangitis, como lo refleja la **Tabla No. 6.**

Según el resultado final de los eventos adversos, el 99.5% de los mismos fueron reversibles y el 2.2% de los eventos necesitaron hospitalización y solo dos personas abandonaron la investigación representando el 0.5%, como representa el **Gráfico No.4.**

Discusión.

La prevalencia de la DM en el mundo, a pesar de existir variaciones entre las poblaciones de diferentes países, globalmente se está incrementando.³⁰

DM tipo 2 o diabetes senil es una [enfermedad metabólica](#) caracterizada por [altos niveles de glucosa](#) en la [sangre](#), no es debido a una resistencia celular a las acciones de la [insulina](#), sino del glucagón, combinada con una deficiente secreción de insulina por el [páncreas](#). Un paciente puede tener más resistencia a la insulina, mientras que otro puede tener un mayor defecto en la secreción de la [hormona](#) y los cuadros clínicos pueden ser severos o bien leves. La DM tipo 2 es la forma más común y la diferencia con la [DM tipo 1](#) es que ésta se caracteriza por una destrucción [autoinmune](#) de las células secretoras de insulina obligando a los pacientes a depender de la administración exógena de insulina

para su supervivencia, aunque cerca del 30% de los pacientes con diabetes tipo 2 se ven beneficiados con la [terapia de insulina](#) para controlar el nivel de glucosa en sangre.³¹

La deficiente disponibilidad de las funciones de la insulina conlleva a un deficiente metabolismo celular, resultando en un aumento en los [ácidos grasos](#), en los niveles circulantes de [triglicéridos](#) y un descenso en la concentración de la [lipoproteína de alta densidad](#) (HDL). La hiperglicemia de larga data causa daños en los [nervios](#), [ojos](#), [riñones](#), [corazón](#) y [vasos sanguíneos](#). La [cetoacidosis](#) puede ocurrir en estos pacientes como resultado de [estrés](#), como una [infección](#), la administración de ciertos [medicamentos](#) como los [corticosteroides](#), [deshidratación](#) o deficiente control de la enfermedad. La resistencia a la insulina es un importante contribuyente a la progresión de la enfermedad y las complicaciones de la diabetes, entre ellas el pie diabético.³²

Autores como David W, Voigt et al en el 2006, David Armstrong en el 2007 Junco Gelpi en el 2012, plantean que la UPD se desarrolla mayormente en la diabetes tipo 2 que en la diabetes tipo 1 (134) por lo que la autora de la investigación coincide con lo planteado por ellos al respecto.^{13, 33}

En el estudio realizado en el policlínico Centro del 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, coincidiendo la autora con los estudios realizados por la Asociación Latinoamericana de Diabetes en el 2000 y por Portero-Otin en el 2002, en los cuales el predominio del sexo en la diabetes tipo II es el femenino.³⁴⁻³⁶

Otros autores refieren que la prevalencia de la enfermedad es mucho más frecuente en el sexo masculino.³⁷⁻³⁹

El comportamiento epidémico de la diabetes probablemente se deba a la interacción de la predisposición genética y de factores ambientales, sobre todo a los cambios de hábitos de vida, a una mayor disponibilidad de dietas hipercalóricas y al envejecimiento de la población.⁴⁰

En su proceso de envejecimiento se producen cambios muy importantes en el organismo en el plano morfológico, fisiológico, funcional, psicológico y social, por lo que se hacen más vulnerables a las enfermedades.

En el sistema endocrino se definen cambios importantes como son: Aumento de células cromóforas de la hipófisis, tendencia a la aparición de microadenomas en hipófisis, tiroides y suprarrenales, pérdida progresiva de tejido glandular y su sustitución por fibrosis (tiroides, suprarrenales, gónadas), pérdida de islotes de Langerhans del páncreas, sustituidos por otros en número menor pero de mayor tamaño y pérdida de receptores. Por lo que enfermedades como la diabetes mellitus se hacen frecuentes.⁴¹⁻⁴³

Atendiendo a la distribución por edades, la DM es más frecuentemente en adultos con más de 60 años de edad referido por autores como Brown y Mangione^{en el 2003} y Kirkman, Jones Briscoe en el 2012.^{44,45}

La prevalencia de la DM tipo 2 en la población estudiada, probablemente se deba también a los cambios de los estilo de vida y al envejecimiento de la población.⁸De hecho, la provincia de Sancti Spíritus es una de las más envejecidas de Cuba, condición que pudo influir en la prevalencia elevada de DM 2 observada en las personas más longevas, por lo que la autora concuerda con lo planteado por los autores anteriormente referenciados.

En cuanto a las complicaciones crónicas de la DM es importante destacar que es la primera causa de ceguera y de enfermedad renal terminal en el adulto del mundo desarrollado, y la primera causa de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores. El infarto agudo de miocardio, la cardiopatía isquémica y la muerte súbita, así como la enfermedad vascular encefálica y periférica son 2-3 veces más frecuentes en los diabéticos que en los no diabéticos.

El riesgo de complicaciones crónicas aumenta en función de la duración e intensidad de la hiperglucemia; suelen hacerse evidentes en el transcurso del segundo decenio de la hiperglucemia. Como la DM tipo 2 puede tener un período prolongado de hiperglucemia asintomática, muchos individuos con DM tipo 2 presentan complicaciones en el momento del diagnóstico. Las complicaciones crónicas pueden dividirse en vasculares y no vasculares. A su vez, las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopatía (coronariopatía, enfermedad

vascular periférica y enfermedad vascular cerebral). Las complicaciones no vasculares comprenden problemas como gastroparesia e infecciones y afecciones de la piel.⁴⁶

Hipertensión arterial. La hipertensión arterial es una comorbilidad muy frecuente en la DM que afecta a la mayoría de los pacientes, dependiendo la prevalencia de esta del tipo de diabetes, la edad, el grado de obesidad y la raza. La hipertensión arterial es un factor de riesgo mayor, tanto para las complicaciones macrovasculares como para las microvasculares. En la diabetes tipo 1 es usualmente el resultado de una nefropatía de base; mientras en la tipo 2, por lo general coexiste con otros factores de riesgo cardiometabólicos.⁴⁷

Los diabéticos pueden tener varias formas de dislipidemia. Dado el carácter aditivo del riesgo cardiovascular de la hiperglucemia y la hiperlipidemia, la atención integral a la diabetes exige la detección y el tratamiento enérgicos de las alteraciones lipídicas.

El patrón más común de dislipidemia consiste en hipertrigliceridemia y disminución de las concentraciones de colesterol lipoproteínas de alta densidad (HDL). La diabetes mellitus por sí misma no aumenta las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero las pequeñas partículas densas de lipoproteínas de baja densidad que se encuentran en la diabetes mellitus tipo 2, son más aterógenas porque experimentan glucosilación y oxidación con más facilidad.⁴⁸

Las enfermedades cardiovasculares están incrementadas en quienes experimentan DM tipo 1 o 2. El estudio Framingham reveló un incremento notable de arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio y muerte súbita (incremento del riesgo de una a cinco veces) en la DM.⁴⁹

En un estudio de realizado por Crespo Valdés en el 1993 se determinó que en necropsias de pacientes diabéticos las causas directas de muertes más frecuentes fueron el IMA, la cardiopatía aterosclerótica y los accidentes vasculoencefálicos.

Los resultados en la investigación en cuanto a los antecedentes patológicos de los pacientes revela que existe coincidencia en cuanto a la incidencia de dichas complicaciones planteadas por los autores citados.

Las reacciones psicológicas a la DM han sido objeto de interés desde principios del siglo XX. Las primeras investigaciones intentaban encontrar características específicas en quien padece la enfermedad. Surge entonces el mito de la "personalidad del diabético" con la esperanza de encontrar una personalidad específica que implicara un alto riesgo de padecer diabetes y que ofreciera por tanto la posibilidad de prevenirla modificando dichas características. Cuando fracasó este intento, el interés se centró entonces en la posibilidad de que se desarrollara una personalidad del diabético como consecuencia de la enfermedad. Dunn en el 1986 planteo que los datos acumulados durante años, no muestran evidencias de que la persona diabética promedio sea psicológicamente diferente del resto de la población.⁵⁰⁻⁵¹

Si bien se reconoce que pacientes con peor control metabólico se muestran ansiosos o deprimidos, hasta el presente no se puede afirmar si estos síntomas llevan al descontrol o si el descontrol los provoca. Probablemente se den ambos mecanismos como lo refieren Sirnonds y Cok en el 1981 y Lockington en el 1987.^{52, 53}

A pesar de la falta de evidencias de una respuesta psicológica generalizada, no hay dudas de que el padecer la DM genera reacciones emocionales que se reflejan en todas las esferas de la vida del que la padece y pueden incidir negativamente en la adhesión (adherencia) al tratamiento y por tanto en su control metabólico.

Es por esto que las investigaciones más recientes se centran más en el funcionamiento dinámico de las reacciones psicológicas y sociales a la DM.⁵¹

Uno de estos aspectos considera los esfuerzos cognitivos y conductuales del individuo para "manipular" las demandas de su enfermedad y que exceden los recursos adaptativos que poseía hasta el momento, es decir, los estilos de enfrentamiento a la enfermedad.⁵⁴

Por las características de la enfermedad y su tratamiento es frecuente encontrar pacientes que no se adaptan y que por tanto no aceptan su condición de diabéticos. Esta situación es típica del debut, pero puede también observarse en cualquier momento del curso de la enfermedad, incluyendo a aquellos pacientes que tienen mucho tiempo de evolución de la misma.

La inadaptación puede observarse tanto en la esfera personal como social.

En el primer caso se encuentran aquellos pacientes que se niegan a cumplir algunos aspectos del tratamiento, siendo muy frecuentes los casos que temen al uso de la insulina como medicamento o a la acción mecánica de la inyección en sí misma.⁵⁵

Gamble Genill y Llanta, reflejan la relación existente entre los efectos psicológicos hasta el impacto del diagnóstico sobre otras fuentes de posible estrés como las relacionadas con la amputación, alteración de la imagen del cuerpo, temor a las recidivas.^{56,57}

Estos resultados, a criterio de la autora, pueden deberse a la carencia de apoyo informativo y emocional, en cuanto al pronóstico y cambio orgánicos que pueda sufrir. El paciente puede distorsionar su autoestima y crear una precepción negativa de la enfermedad con respecto al nivel de adaptación y los estilos de afrontamiento creados.

La implementación del uso del Heberprot-P en la APS se puede considerar como la herramienta más efectiva en el tratamiento de las UPD menos complicadas. Esto constituye una solución a un problema no resuelto hasta la implementación de este diseño.

Es una garantía contar con este servicio en el primer eslabón de la atención médica, donde primero se puede tratar tan temida complicación. Es invaluable además que los pacientes diabéticos con estas lesiones, se puedan curar de forma ambulatoria con el mínimo de complicaciones posibles, y que su incorporación a la vida socialmente útil sea rápida, en comparación con el tratamiento hospitalario.

No se recoge en la literatura ningún diseño de tratamiento integral de las UPD, que permita comparación con este proyecto. Contar con un factor de crecimiento epidérmico genuinamente cubano, tener una APS validada en todo el territorio nacional y en más de 50 países, encontrarnos en una nueva etapa del Programa de atención integral al paciente diabético, la existencia de estructuras comunitarias con líderes comprometidos con mejorar la calidad de vida del pueblo, medios de comunicación que favorecen la promoción de la salud, así como una estrecha interrelación de los diferentes niveles de atención médica, son fortalezas para la ejecución de esta realidad, que puede

incrementar la motivación profesional de los especialistas al poner esta alta tecnología en la APS.⁵⁸

Los resultados de la investigación demuestran que al detectar de manera oportuna a los pacientes con lesiones en estadios tempranos (Wagner 1 y 2) disminuye el riesgo de amputaciones.

Es importante destacar que los pacientes con categorías Wagner 3, 4, 5 pueden ser tributarios a ser amputados como lo plantea Fernández Montequín en el 2009.

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

En los ensayos clínicos con Heberprot-P, los eventos adversos más frecuentes reportados son: dolor y ardor en el sitio de aplicación, escalofríos, temblores de frío, infección local y fiebre.^{28,59}

En la investigación se ha podido determinar que los eventos adversos de más alta incidencia han sido el dolor y el ardor en el sitio de administración, seguido de los temblores. Estos resultados coinciden con los autores de los diferentes ensayos clínicos.

Los eventos adversos asociados a la aplicación del fármaco según la severidad son leves y moderados, por lo que la mayoría no requirió de la aplicación de otros medicamentos.

En cuanto a la gravedad, la mayoría de los eventos son reportados como no graves aunque en algunos pacientes se portó como grave la presencia de infección después de aplicado el medicamento; lo cual requirió de hospitalización para la administración de terapia antimicrobiana y de otros procedimientos quirúrgicos.

También se logra determinar que los eventos de más frecuentes detectados fueron el dolor y el ardor en el sitio de aplicación además de que todos los eventos adversos en su mayoría resultaron ser reversibles.

Estos resultados correspondieron con los resultados publicados por YeraAlos y colaboradores en el 2013.⁶⁰

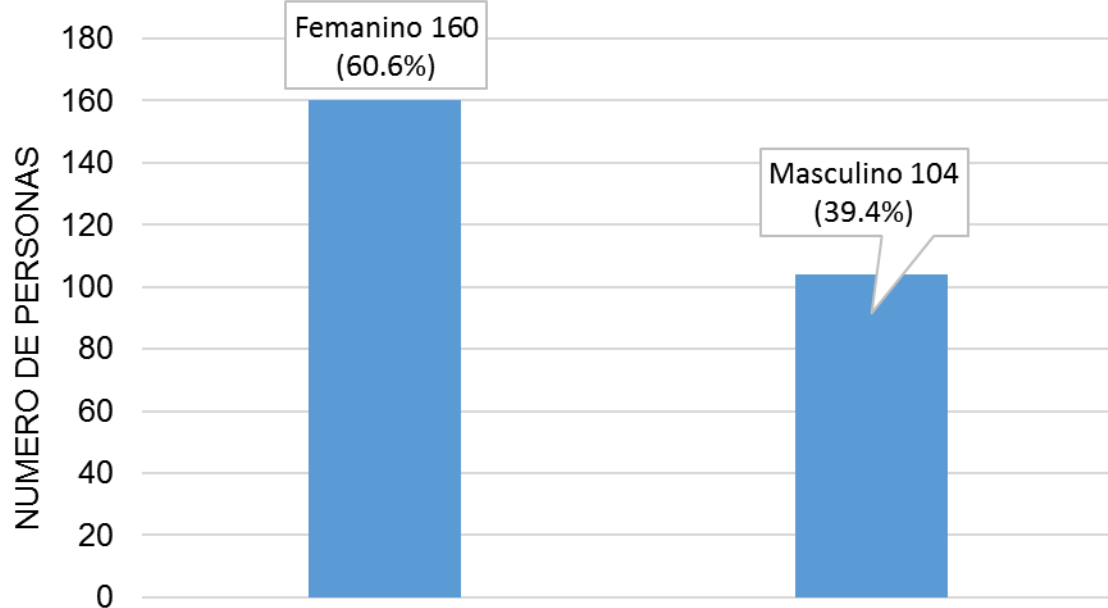
Hasta el momento en ningún paciente se ha reportado cáncer, ni ha habido muertes tras la aplicación del Heberprot-P.

Conclusiones.

En el estudio realizado en pacientes con pie diabético pertenecientes al Policlínico Centro se pudo determinar que predominó la Diabetes tipo 2 con respecto a la tipo 1; siendo el sexo femenino el más numeroso. En cuanto a los grupos de edades el más numeroso fue el 61 a 70 años. Los antecedentes patológicos más frecuentes se destacaron la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la cardiopatía no isquémica. El stress de los pacientes fue variable, reportándose categoría de intenso en el estrés agudo y el crónico como el de mayor incidencia.

El tipo de lesión que predominó según clasificación de Wagner fue la categoría 1. Los eventos adversos más reportados en el grupo de estudio fueron el ardor y el dolor en el sitio de aplicación. Según la gravedad predominaron los eventos no graves, según la severidad los eventos que predominaron fueron de categoría leves. Según la frecuencia de aparición los muy frecuentes fueron el dolor y el ardor en el sitio de administración y la mayoría de los eventos adversos según el resultado final fueron reversibles.

Gráfico 1: Distribución de pacientes según sexo perteneciente al Policlínico Centro. años 2016-2017.



Gráfica 2: Distribución de pacientes según grupo de edades perteneciente al Policlínico Centro. Años 2016-2017

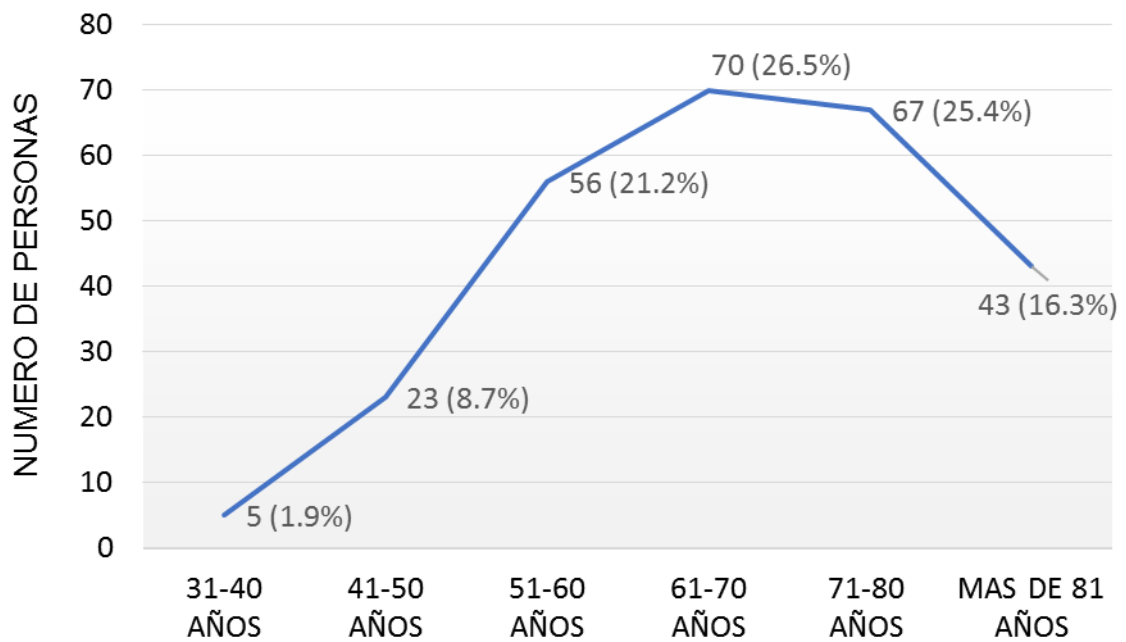


Tabla 1: Distribución de pacientes según antecedentes patológicos personales perteneciente al Policlínico Centro. Años 2016-2017.

| Antecedentes Patológicos Personales | Número | % |
|--|---------------|----------|
| Hipertensión arterial | 105 | 39.7 |
| Hiperlipidemia | 89 | 33.7 |
| Cardiopatía no isquémica | 92 | 34.8 |
| Antecedentes de upd | 25 | 9.4 |
| Antecedentes de amputación | 29 | 10.9 |
| Deformidades estructurales | 70 | 26.5 |
| Tabaquismo | 50 | 18.9 |
| Alcoholismo | 2 | 0.7 |
| Esquizofrenia | 1 | 0.3 |
| Neuropatía | 58 | 21.9 |

Tabla 2: Distribución del stress, en pacientes perteneciente al Policlínico Centro. Años 2016-2017.

| Categorías | Estrés agudo | | Estrés crónico | |
|-------------------|---------------------|----------|-----------------------|----------|
| | Número | % | Número | % |
| Bajo | 16 | 6 | 14 | 5.3 |
| Ligero | 34 | 12.9 | 29 | 11 |
| Moderado | 41 | 15.5 | 38 | 14.4 |
| Intenso | 49 | 18.6 | 43 | 16.3 |
| Total | 140 | 53 | 124 | 47 |

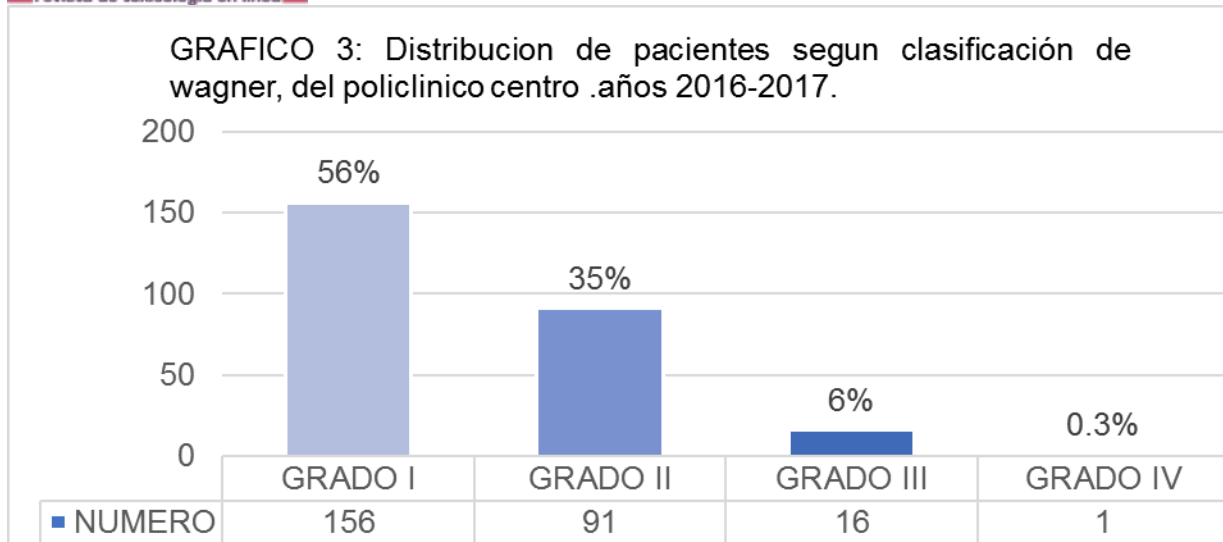


Tabla 3: Distribución de eventos adversos reportados con el uso del Heberprot-P en pacientes perteneciente al Policlínico Centro. Años 2016-2017.

| Evento adverso | Reportes | Por ciento |
|-------------------------------------|------------|------------|
| Ardor en el sitio de administración | 213 | 52 |
| Dolor en el sitio de administración | 115 | 28 |
| Escalofríos | 18 | 4.4 |
| Nauseas o vómitos | 18 | 4.4 |
| Cefalea | 9 | 2.2 |
| Lipotimia | 4 | 0.9 |
| Hipotensión | 3 | 0.8 |
| Hipotermia | 4 | 0.9 |
| Fiebre | 8 | 2 |
| Inflamación | 7 | 1.8 |
| Linfagitis | 2 | 0.4 |
| Infección | 9 | 2.2 |
| Total de eventos reportados | 410 | 100 |

Tabla 4: Distribución de eventos adversos reportados con el uso del Heberprot-P según severidad, en pacientes perteneciente al Policlínico Centro. Años 2016-2017.

| Categorías | Reportes de eventos adversos | % |
|-------------------|-------------------------------------|----------|
| Leve | 401 | 97.8 |
| Moderado | 9 | 2.2 |
| Severo | - | - |
| Mortal | - | - |

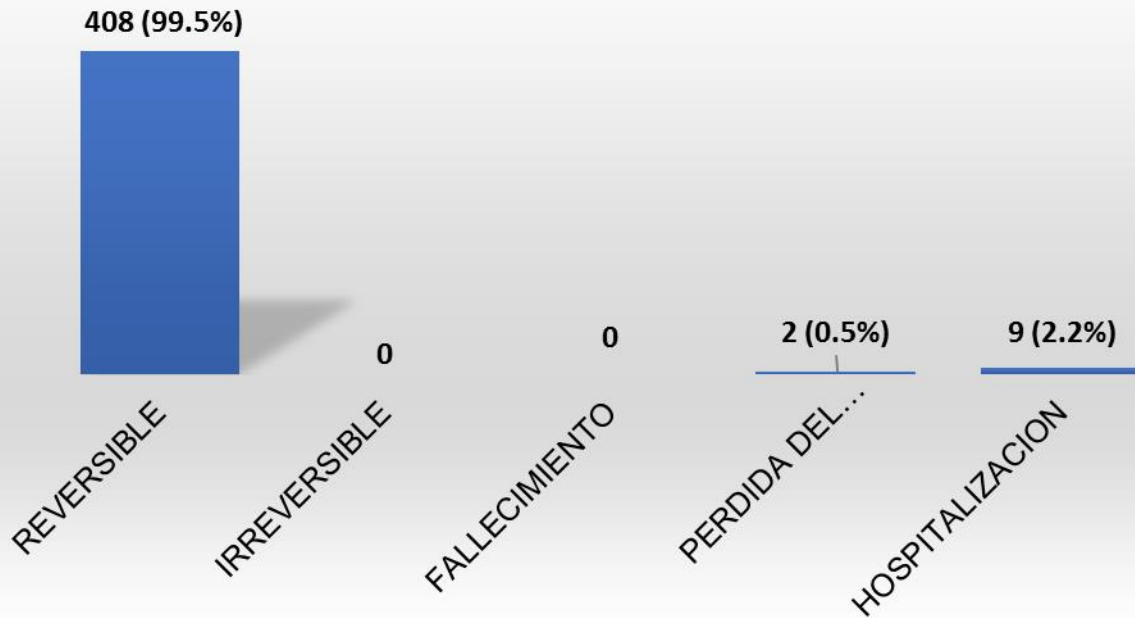
Tabla 5: Distribución de eventos adversos reportados con el uso del Heberprot-P según gravedad, en pacientes perteneciente al Policlínico Centro. Años 2016-2017.

| Gravedad | Reportes de eventos adversos | % |
|-----------------|-------------------------------------|----------|
| No graves | 401 | 97.8 |
| Graves | 9 | 2.2 |

Tabla 6: Distribución de eventos adversos reportados con el uso del Heberprot-P según frecuencia de aparición, en pacientes perteneciente al Policlínico Centro. Años 2016-2017.

| Órganos y sistemas | Muy frecuentes (>10%) | Frecuentes (<10%; >1%) | Infrecuentes (<1%; >0,1%) | Raras(<0,1%) |
|---------------------------------------|--|---|--|------------------------|
| Sitio de aplicación | Dolor en el sitio de administración (52%) Ardor en el sitio de administración (28%) | | | |
| Generales del organismo | | Escalofríos (4.4%) Infección local (2.2%) Fiebre (2%) | Hipotermia (0,9%) Lipotimia (0.9%) | |
| Sistema nervioso central y periférico | | Cefalea (2.2%) | | |
| Sistema digestivo | | Náuseas y vómitos (4.4%) | | |
| Sistema cardio vascular | | | Hipotensión arterial (0.8%) | |
| Sistema hemolinfopoyético | | Inflamación (1.8%) | Linfangitis aguda (0.4%) | |

Gráfica 4: Distribución de eventos adversos reportados con el uso del Heberprot-P según resultado final, en pacientes perteneciente al Policlínico Centro. Años 2016-2017.



Referencia Bibliográfica

1. American Diabetes Association (2014). Standards of Medical Care in Diabetes-2014. Diabetes Care; 37(Suppl.1)
2. American Diabetes Association (2015). Standards of Medical Care in Diabetes-2015. Diabetes Care; 38(Suppl.1)
3. Bustillo Solano EE, Bustillo Madrigal EE, Pérez Francisco Y, Pérez Sosa R, Brito García A, González Iglesia A, García Chávez J. Prevalencia de la diabetes mellitus y de la glucemia alterada en ayunas en un área de la ciudad de Sancti Spíritus. Rev Cubana Endocrinol vol.24 no.2 Ciudad de la Habana mayo-ago. 2013
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas.8va ed. Diabetes and Impaired Glucose Tolerance, Brussels (Belgium): International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. 2017, p.16-7
5. American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2007; 30(Suppl 1):S4-S41
6. Gil Velázquez, L. E., M. J. Sil Acosta, E. R. Domínguez Sánchez, L. P. Torres Arreola, J. H. Medina Chávez (2013). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.; 51(1):104-19.
7. Hernández Rodríguez, J., M. E. Licea Puig, L. C. Elías Calles (2013). Medicamentos que favorecen la pérdida de peso y el control metabólico en las personas obesas con diabetes mellitus tipo 2. Rev. Cub. Endocrinología;24(2):323-52
8. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. RevAsocLatinoamDiab 2000; Supl.1, Ed. Extraordinaria
9. Barcelo A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. Pan Am J Public Health.2001;10:300-8.

- 10.** Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. 2016. ISSN: 1561-4425. Disponible en : www.sld.cu/anuncio/2018/04/06/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2017
- 11.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. Position Statement. Diabetes Care. 2013;Suppl. 1:S67-S74.
- 12.** Mathews R., Inzucchi E., Adler, A. Documento de consenso Asociación Americana de Diabetes. Diabetes Care. 2013; 36: 1.
- 13.** Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM: Are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? Int Wound J 2007, 4(4):286-287
- 14.** Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Grupo de trabajo ALAD. Rev AsocLatinoam Diabetes. 2006;14:96-140.
- 15.** Type 2 diabetes: prevention and management of foot problems. Clinical Guidelines and Evidence Review: Prevention and Management of Foot Problems. National Institute for Health and Clinical Excellence. 20 February 2003. Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/footcare_scope.pdf
- 16.** Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, Savigne W, López-Saura P, Nieto GG, et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. Int Wound J. 2008;5:530-39.
- 17.** García HAL, Fernández MJ. Generalidades del pie diabético. En: García HAL, Fernández MJI, Rodríguez FR. El pie diabético. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1-27.
- 18.** Frykberg GR, Armstrong GD, Giurini J, Edward A, Kravettle M, Kravitz S, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline: for the American collage of foot and ankle surgeons and the American collage of foot and ankle orthopedic and medicine. The Journal of Foot & Ankle Surgery. 2000;39(5):1-60.
- 19.** Fritschi C. Preventive care of the diabetic foot. Nursing clinics of North America. 2001 June;36(2):303-20.
- 20.** Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML Graftskin. A human skin equivalent is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot

- ulcers: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care*. 2001;24:290-5.
- 21.** 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; Vol.XII nº:4 (165-0)
 - 22.** Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. 1962;237:1555-62.
 - 23.** Fernández Montequín J, et col. Heberprot-P. Una herramienta imprescindible para los heberpropistas. *Manual de promotores*. Ed Elfos Scientiae.2011
 - 24.** Portero-Otín M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Ruiz MC, Prat J, Salvayre R, et al. Advanced glycation end product precursors impair epidermal growth factor receptor signaling. *Diabetes*. 2002; 51:1535-42.
 - 25.** Berlanga J, Prats P, Ramirez D, Gonzalez R, Lopez-Saura P, Aguiar J, et al. Prophylactic use of epidermal growth factor reduces ischemia /reperfusion intestinal damage. *Am J Pathol*. 2002; 161(2):373-9.
 - 26.** Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity ulcers. *PlastReconstructSurg*. 2006; 117 (7 Suppl): 143-9.
 - 27.** Berlanga J, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, Del Rio A, et al. Epidermal growth factor intra-lesional infiltrations can prevent amputation in diabetic patients with advanced foot ulcers. *IntWound J* 2006;3: 232-9
 - 28.** Montequín J, Infante E, Valenzuela C, Franco N, Savigne W, Artaza H et al. Intralesional injections of citoprot P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation *Diab Med* 2006;3: 232-9.
 - 29.** Montequín J, Betancourt BY, González GL, Mola EL, Naranjo KG, Navas RM, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer treatment up to complete wound closure. *IntWound J* 2009;6: 67-72

30. Nicholson G, Hall GM. Diabetes mellitus: new drugs for a new epidemic. *Br J Anaesth.* 2011;107:65-73.
31. Katzung, Bertram G. (2007). «Chapter 41. Pancreatic Hormones &Antidiabetic Drugs.». *Basic &ClinicalPharmacology* (9 edición). McGraw-Hill. ISBN 0071451536.
32. Jennifer Mayfield (15 de octubre de 1998). *American Academy of Family Physicians* (ed.): «Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: New Criteria» (en inglés). Consultado el 26 de septiembre de 2009.
33. David W. Voigt et.al, *Economic Study of Collagen-Glycosaminoglycan Biodegradable Matrix for Chronic Wounds, Wounds*(2006). 18(1):1-7
34. 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 vol.16 no.11 Santiago de Cuba nov. 2012*
35. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *RevAsocLatinoamDiab 2000; Supl.1, Ed. Extraordinaria*
36. Portero-Otín M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Ruiz MC, Prat J, Salvayre R, et al. Advanced glycation end product precursors impair epidermal growth factor receptor signaling. *Diabetes.* 2002; 51:1535-42.
37. Hernández RiveroI MJ, Llanes Barrios JA, Acosta Lapera DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul.* 2009; 10(1): 3-11
38. Gallardo PV, Zangronis L, Hernández L. Perfil epidemiológico del pie diabético. *Angiología.* Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol5_1_04/ang16104.htm
39. Marinello RJ, Blanes MJL, Escudero RJR, Ibáñez EV, Rodríguez OJ. Consenso sobre pie diabético. *Angiología.* 1997 sept.-oct.;49(5):193-230.
40. Guzmán JR, Lyra R, Aguilar-Salinas CA, Cavalcanti S, Escaño F, Tambasia M, et al. Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. *RevPanamSaludPública.* 2010;28:463-71.

41. Pathy MSJ, Sinclair AJ, Morley JE. Principles and practice of geriatric medicine. 4.^a ed. Chichester: John Wiley and Sons, 2006.
42. Ribera Casado JM, Cruz Jentoft AJ. Geriátría en atención primaria. 4.^a ed. Madrid: Aula Médica, 2008.
43. CristòfolAllué R, Miralles Basseda R, Ribera Casado JM. Gediadria. En Von Domarus A, Farreras Valentí P, RozmanC ,Cardellach López F. Medicina interna. Vol1. Decimoséptima edición. Ed Elsevier España, S.L.2012..
44. Kirkman S, Jones Briscoe V, Clark N, Florez H, ed al. Diabetes in Older Adults. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online October 25, 2012. Disponible en: care.diabetesjournals.org
45. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. J AmGeriatrSoc 2003;51(Suppl. Guidelines):S265–S280
46. Inzucchi, S.E., R.S. Sherwin (2012). Type 1 Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes Mellitus. Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Textbook of Medicine. 24 ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; pp. 1476-99.
47. Orlandi González, N., E. Álvarez Seijas, T. M. González Calero, K. González Padilla (2012). Guías de práctica clínica. Diabetes mellitus tipo 2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
48. Powers, A.C. (2012). Diabetes mellitus. Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. et al. editores. Harrison Principios de Medicina Interna, 18a ed. México, D.F.: McGraw-Hill/ Interamericana Editores, S.A. de C.V.; pp. 2968-3003.
49. Vidal Puig, A., D. Figuerola Pino, E. Reynals de Blasis, M. Ruiz, M. L. Ruiz Morosin (2012). Diabetes mellitus. Rozman C., Cardellach López F., Eds. Farreras Rozman. Medicina Interna. 17 ed., Volumen II. Sección XV. Cap. 223: Elsevier España, Barcelona; pp. 1759-91.

50. Crespo Valdés N. Causas de muertes y hallazgos necrópsicos en 423 pacientes diabéticos. Rev Cubana Med 1993;32(3):150-9.
51. Dunn, S. M. (1986). Reactions to educational techniques: Coping strategies for diabetes and learning. Diabetic Medicine, 3, 419-428.
52. Simonds, J .• Goldstein, D.• Walker. B., y Rawlings, S. (1981). The relationship between psychological factors and blood glucose regulation in insulindependent diabetic adolescent, Diabetes Care, 4, 610-615.
53. Lockington, T. J.. Meadows, K. A. Y Wise. P. H. (1987). Compliant behaviour: Relationship to attitudes and control in diabetic patients. Diabetic Medicine, 4, 56-61.
54. Cassem, N. H. (1980). Profiles of coping responses. En B. A. Hamburg, L. F. Lipsett, G. E. Inoff y A. L. Drash (Eds.) , Behavioral and psychological issues in diabetes. Proceedings o/ the National Conjerence(pp. 61•64). Madison: University of Wisconsin Press.
55. Portilla L . Romero MI. El paciente diabético, aspectos psicológicos de su manejo. Revista latinoamericana de psicología 1991 Volumen 23 - n(i 2 199-205)
56. Gamble Genill, Et Al. Rehabilitacion del cancer. Principios y psicosociales. ArchPlysMedRehabilitacion, 71 s-244-24-71.Marzo 1990.
57. Llanta, M Del Carmen. Repercusión psicológica en pacientes hysterectomizadas por cáncer de utero. Facultad de Ciencias Medicas de S. Spiritus, Cuba. 1990.
58. Baldomero JE, Silva R, Herrera L, et al. Implementación de un modelo de atención integral a pacientes con úlceras en pie diabético con el uso del Heberprot-P en la atención primaria de salud del municipio de Playa, Cuba. Biotecnología Aplicada 2010;27:151-154
59. Berlanga J, Fernández J, ed al. Heberprot-P: A Novel Product for Treating Advanced Diabetic Foot Ulcer. MEDICC Review, January 2013, Vol 15, No 1
60. Yera-Alos IB, Alonso-Carbonell L, Valenzuela-Silva CM, et al. Active post-marketing surveillance of the intralesional administration of human recombinant epidermal

growth factor in diabetic foot ulcers. Yera-Alos et al. BMC Pharmacology and Toxicology 2013, 14:44 <http://www.biomedcentral.com/2050-6511/14/44>

Recibido: 28/10/19

Aceptado: 30/10/19

Disponible en Retel / n°59 [Agosto 19 -]

URL: <https://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=1003>