



**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA  
ESPECIALIDAD: ENFERMERÍA EN SALUD FAMILIAR Y  
COMUNITARIA**

**EFICACIA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO  
RECOMBINANTE PARA PREVENIR LA AMPUTACIÓN EN PACIENTES  
CON PIE DIABÉTICO**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

**Presentado por:**

**AUTORES: SOTO VALENTÍN, SILVIA CLOTILDE  
CORDOVA JAIMES, GABRIELA JOSSEVI**

**ASESOR: Dra. ORIANA RIVERA LOZADA**

**LIMA, PERÚ**

**2017**



## **DEDICATORIA**

A nuestros padres, por el ejemplo de perseverancia y constancia que los caracterizan y que nos han infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

## **AGRADECIMIENTO**

A nuestros asesores por sus conocimientos, sus orientaciones, su manera de trabajar, su persistencia, su paciencia y su motivación han sido fundamentales para la culminación del presente estudio.

**Asesor:** Oriana Rivera Lozada

## **JURADO**

**Presidente:** Mg. Julio Mendigure Fernández

**Secretario:** Dra. Oriana Rivera Lozada

**Vocal:** Mg. Jeanette Ávila Vargas Machuca

## ÍNDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b>	
1.1. Planteamiento del problema	01
1.2. Formulación del problema	03
1.3. Objetivo	03
<b>CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS</b>	
2.1. Diseño de estudio	04
2.2. Población y muestra	04
2.3. Procedimiento de recolección de datos	04
2.4. Técnica de análisis	05
2.5. Aspectos éticos	05
<b>CAPÍTULO III: RESULTADOS</b>	
3.1. Tablas	06

<b>CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN</b>	
4.1. Discusión	18
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
5.1. Conclusiones	20
5.2. Recomendaciones	21
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	22

## ÍNDICE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1:</b> Estudios revisados sobre eficacia del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético.	<b>6</b>
<b>Tabla 2:</b> Resumen de estudios sobre eficacia del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético.	<b>16</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético.

**Metodología:** Es una revisión sistemática de 10 artículos obtenidos de las bases de datos Lipecs, Lilacs, Scielo, Pubmed, que fueron sometidos a una lectura crítica. El 50% de los artículos son del país de Cuba, el 20% de India, el 10% de China, México y Venezuela. El 40% de los estudios son de diseño experimental, 20% corresponden al diseño de revisiones sistemáticas, 20% de diseño de cohorte y 20% de diseño descriptivo. **Resultados:** Del total de artículos revisados el 90% afirma la eficacia del factor de crecimiento epidérmico. **Conclusiones:** El factor de crecimiento epidérmico humano recombinante es eficaz para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of recombinant human epidermal growth factor to prevent amputation in patients with diabetic foot. **Methodology:** It is a systematic review of 10 articles obtained from the Lipecs, Lilacs, Scielo, and Pubmed databases, which were subjected to a critical reading. 50% of the articles are from the country of Cuba, 20% from India, 10% from China, Mexico and Venezuela. 40% of the studies are of experimental design, 20% correspond to the design of systematic reviews, 20% of cohort design and 20% of descriptive design. **Results:** Of the total of articles reviewed, 90% affirm the efficacy of epidermal growth factor. **Conclusions:** Recombinant human epidermal growth factor is effective in preventing amputation in patients with diabetic foot.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Planteamiento del problema**

La diabetes puede afectar la capacidad del organismo para combatir las infecciones, cualquier úlcera que se forme en el pie es muy vulnerable. Las lesiones en los nervios (neuropatía) afectan la sensibilidad de los pies de modo que no se siente el dolor. Por esta razón puede darse el caso que una lesión traspase la piel antes de que la persona sienta dolor. A causa de la neuropatía, la persona afectada puede no sentir molestias por la infección hasta que esta es grave y difícil de tratar, lo que puede ser causa de amputaciones (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define pie diabético como "la infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica" (2).

Las personas con diabetes tienen una probabilidad hasta 40 veces mayor de sufrir una amputación de la parte inferior de la pierna que las personas que no tienen la afección. Esto vuelve a demostrarnos la participación de la diabetes en el desarrollo de lesiones graves del pie que obligan a realizar una amputación (3).

A nivel mundial la insuficiente cicatrización del diabético es un grave problema médico no resuelto. Se plantea que entre el 4-10% de los pacientes diabéticos desarrolla una úlcera del pie diabético (UPD) en algún momento de sus vidas y de estos, aproximadamente entre 5 y 24%

de las UPD conducen a amputación en un periodo de entre 6 y 18 meses. De la población de amputados, cerca del 50% puede sufrir una segunda amputación de la extremidad contra-lateral en un periodo de 2-5 años, afectando considerablemente la calidad de vida de estos pacientes, además de los cuantiosos gastos económicos para los sistemas de salud. Esta situación puede agravarse ya que tras una amputación mayor, menos del 69% de los amputados sobrevivirá en los siguientes 5 años (4).

En el Perú, en el 2012 según INEI (Instituto Nacional de Estadística e Informática), el 3,2% de la población de 15 y más años de edad fue diagnosticada con diabetes mellitus. Según sexo, el 3,6% de la población femenina padece de diabetes y el 2,9% de la masculina (5).

Entre las complicaciones de la diabetes, el pie diabético está adquiriendo una nueva importancia, ya que implica para los diabéticos el mayor número de ingresos hospitalarios y costos considerables (6).

La prevalencia de la úlcera de pie diabético en la población peruana es 4-10%; la condición es más frecuente en pacientes mayores. Se estima que alrededor del 5% de todos los pacientes con diabetes presentan una historia de ulceración del pie, mientras que el riesgo de vida de pacientes diabéticos que desarrollan esta complicación es del 15% (7).

La mayoría (60-80%) de las úlceras del pie se cura, mientras que 10 a 15% de ellos se mantendrá activo y 24.5% de ellos finalmente conducen a la amputación de miembros en un plazo de 6-18 meses después de la primera evaluación (7).

En nuestro país las principales complicaciones, las ulceraciones y posteriores amputaciones, son las principales causas de discapacidad y costos elevados en el tratamiento para las personas afectadas con esta enfermedad (8).

El factor de crecimiento epidérmico, es una sustancia de naturaleza proteica que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) tiene capacidad mitogénica sobre una amplia variedad de células epiteliales, hepatocitos y fibroblastos. Esta actividad es importante en la cicatrización de heridas, situación en la que los macrófagos, los queratinocitos y otras células inflamatorias que migran a la zona dañada segregan EGF, que se distribuye ampliamente en secreciones tisulares (9).

Se realiza esta revisión sistemática ya que según lo anteriormente expuesto, el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, puede resultar una solución que demande menor tiempo y mayor eficacia en las curaciones de úlceras de pie diabético (UPD), con ello se lograría menor costo en los servicios de salud y mejorar considerablemente la calidad de vida de estos pacientes.

## 1.2. Formulación del problema

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

<b>P = Paciente/ Problema</b>	<b>I = Intervención</b>	<b>C = Intervención de Comparación</b>	<b>O = Outcome Resultados</b>
Pacientes con pie diabético	Uso del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante		Prevención de la amputación

¿Cuál es la eficacia del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético?

## 1.3. Objetivo

Evaluar la eficacia del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético.

## **CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.1. Diseño de estudio**

Es una revisión sistemática, es decir un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de la enfermería basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica

### **2.2. Población y muestra**

La población está constituida por la revisión bibliográfica de 20 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos. De estos 20 artículos se consideraron 10 como referencia para la elaboración de la revisión sistemática, con una antigüedad no mayor de 5 años y que responden a artículos publicados en idioma español e inglés.

### **2.3. Procedimiento de recolección de datos**

La recolección de datos se realizó a través de la revisión bibliográfica de artículos de investigaciones internacionales, que tuvieron como tema principal la eficacia del uso del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante aplicados en las úlceras del pie diabético, de todos los artículos que se encontraron, se incluyeron lo más importantes según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes.

Los algoritmos de búsqueda sistemática de evidencias fueron los siguientes:

Eficacia AND factor de crecimiento epidérmico humano recombinante AND diabetes.

Eficacia AND factor de crecimiento epidérmico humano recombinante AND amputación.

Eficacia AND factor de crecimiento epidérmico humano recombinante AND pie diabético OR úlcera.

Bases de datos

Lipecs, Lilacs, Scielo, Pubmed.

#### **2.4. Técnica de análisis**

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de tablas de resumen con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, verificando la concordancia con las características del objetivo, evaluando de manera crítica cada uno de los artículos de acuerdo a los criterios técnicos establecidos. A partir de ello se establece la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo.

#### **2.5. Aspectos éticos.**

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

### CAPÍTULO III: RESULTADOS

**3.1. Tablas 1:** Estudios revisados sobre la eficacia del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético.

#### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Valenzuela C, Tuero A, García E, Gonzales O, Del Rio A, Yera I, Fernández J, López P.	2012	Granulation Response and Partial Wound Closure Predict Healing in Clinical Trials on Advanced Diabetes Foot Ulcers Treated With Recombinant Human Epidermal Growth Factor. Respuesta de Granulación y cierre parcial de heridas predicen la cicatrización en las úlceras de pie diabético avanzadas tratadas con el Factor de Crecimiento Epidérmico Recombinante en Ensayos Clínicos (10).	Diabetes Care <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966096">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966096</a> CUBA	Volumen 36 Numero 2

#### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Experimental	El ensayo clínico conto con 190 pacientes: el primer estudio fue conformado por 41 pacientes y el segundo estudio por 149 pacientes.	Clasificación de Wagner		Se incluyeron 190 pacientes en el análisis del ensayo clínico. La mediana de edad fue de 60 años, la mediana de tamaño de ulcera fue de 22 cm, las lesiones fueron 57% isquémicas y la clasificación de Wagner 3 y 4 fueron 73.7% y 26.3% respectivamente. El tratamiento duro 5 semanas (duración media).El tratamiento duro 5 semanas, sin embargo a la segunda semana de tratamiento se evidencia más del 50% de granulación y al final de tratamiento más del 75% de granulación.	Los resultados de este estudio muestran que varias variables de sustitución pueden ser tomadas en consideración para el resultado final en UPD avanzadas, incluyendo isquémica, grado 3 o 4 de Wagner y área mediana >20 cm <sup>2</sup> . El desarrollo de tejidos de granulación se ha tomado previamente como un resultado secundario en los ensayos de UPD. La proporción mediada por las variables de granulación (a las 2 semanas y en el final del tratamiento) fue muy alta, lo que concuerda con la idea de que la granulación constituye una parte esencial del proceso de curación, particularmente en los oclusores más grandes y avanzados. Este trabajo proporciona la primera evidencia para el uso del desarrollo de tejidos de granulación como un predictor de la cicatrización de heridas en DFU avanzadas.

**DATOS DE LA PUBLICACIÓN**

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Yang S, Geng Z, Ma K, Sun X, Fu X	2016	Efficacy of Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eficacia del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante Tópico para el Tratamiento de la Úlcera de Pie Diabética: Revisión Sistemática y Meta-Análisis (11).	Int J Low Extrem Wounds <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151755">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151755</a> CHINA	Volumen 15 Numero 2

**CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN**

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Revisión Sistemática	De 399 artículos, fueron seleccionados un total de 4 Ensayos Clínicos Controlados, Aleatorios incluyendo 294 pacientes.	La Declaración PRISMA	No corresponde	Los 4 ECA incluyeron un total de 294 pacientes con úlceras de pie diabético; 185 tratados con rhEGF, 109 tratados con placebo. El número total de pacientes en cada uno de los estudios varió de 17 a 149, y la mayoría eran varones. El tratamiento varió de 8 a 12 semanas. Los eventos adversos más comunes entre los estudios fueron infección, incluyendo infección de la herida, celulitis, dolor y osteomielitis. La tasa de cicatrización completa varió de 23,5% a 95,3% para los pacientes tratados con rhEGF + SOC, y de 0% a 52,1% para los pacientes tratados con placebo + SOC. En este estudio, el odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% se calcularon para la tasa de curación completa, entre los pacientes tratados con rhEGF (grupo rhEGF) en comparación con los tratados con placebo (grupo control). Para la tasa de curación completa, un OR > 1 indicó que el grupo de rhEGF fue favorecido.	Los resultados indican que la rhEGF es eficaz en el tratamiento de las úlceras del pie diabético aumentando la velocidad de cicatrización de la herida. Estos hallazgos apoyan el uso de rhEGF en el tratamiento del pie diabético.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Gomez R, Aguilar F, Lozano A, Teran J, Fabian M, Kresch N, Garrido X, Garcia A, Bondani A, Bierzwinisky G; Contreras J	2014	Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: A randomized double-blinded controlled trial. Eficacia del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Intralesional en úlceras de pie diabético en pacientes mexicanos: Un ensayo controlado aleatorio y doble ciego (12).	Wound Repair Regen <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041620">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041620</a> MÉXICO	Volumen 22 Numero 4

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Experimental	Todos los pacientes que se presentaron en dos centros especializados de México, en el cuidado de pies diabéticos. En el centro de la Ciudad de México se reclutó a 22 pacientes y el centro de Veracruz se reclutó a 12 pacientes. Se reclutaron a total de 34 pacientes (n = 17 por grupo) para el estudio.	Clasificación de la Universidad de Texas	Aprobación del Comité de Ética	El número de pacientes seguidos hasta el final del estudio fue 15 para el grupo de rhEGF y 16 para el grupo de placebo. Al realizar el análisis intragrupo, se observó mejoras en ambos grupos con respecto a las disminuciones en el área de la úlcera y características de la base de la herida, con mayor granulación y formación de islas epiteliales. Al analizar las diferencias entre los grupos, al final del ensayo (semana 8), se observó una cicatrización completa (cierre completo) en una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de rhEGF en comparación con el grupo de placebo (4 frente a 0) Las úlceras en el grupo de rhEGF mostraron una disminución significativa en el área en comparación con el grupo placebo. En cuanto a las características del lecho de la herida, a pesar de que no se observó un aumento en la granulación, se encontró una cantidad significativamente mayor de formación de nuevas islas epiteliales (28% vs 3%).	Este ensayo sugiere que en pacientes con DFU que recibieron atención estándar más la aplicación adicional de rhEGF proporciona una mayor probabilidad de que sus heridas se curen después de 8 semanas o Que habrá una disminución significativa del tamaño con más úlceras siendo totalmente epitelializada. La aplicación intralesional de rhEGF podría por tanto dar mejores resultados para pacientes que sufren de DFU y, a su vez, restaurar la función normal del pie y mejorar la calidad de vida.

#### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Carvajal M, Gluud C, Nicola S, Simancas D, Reveiz L, Oliva P, Cedeño J	2015	Growth factors for treating diabetic foot ulcers (Review). Factores de crecimiento para el tratamiento de las úlceras del pie diabético (Revisión) (13).	Cochrane Database of Systematic Reviews <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509249">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509249</a> VENEZUELA	Volumen 10 Numero 2015

#### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Quantitativo Revisión Sistemática	Los autores revisaron la literatura médica hasta el 3 de marzo de 2015 e identificaron 28 ensayos clínicos relevantes, con un total de 2365 Participantes. Los ensayos se llevaron a cabo en diez países diferentes, generalmente en establecimientos ambulatorios	declaración de SPIRIT y la declaración de CONSORT	No corresponde	Se identificaron 28 ensayos clínicos aleatorios con 2365 participantes. La causa de la úlcera de pie (neurológica, vascular o combinada) fue mal definida en todos los ensayos. Los ensayos se llevaron a cabo en diez países. Aunque 11 ensayos informaron tiempo para completar la cicatrización de las úlceras de pie en personas con diabetes, no fue posible el meta análisis para este debido a las comparaciones únicas dentro de cada ensayo, a la falta de notificación de los datos y al elevado número de retiros.	Esta revisión sistemática de Cochrane analizó un grupo heterogéneo de ensayos que evaluaron 11 factores de crecimiento diferentes para úlceras de pie diabético. Encontramos evidencia que sugiere que los factores de crecimiento pueden aumentar la probabilidad de que las personas tengan cicatrización completa de úlceras de pie diabético. Sin embargo, esta conclusión se basa en ensayos clínicos aleatorios con alto riesgo de errores sistemáticos (sesgo). Los perfiles de seguridad de los factores de crecimiento no están claros. Se deben realizar ensayos futuros.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Singla S, Garg R, Kumar A, Gill C.	2014	Efficacy of topical application of beta urogastrone (recombinant human epidermal growth factor) in Wagner's Grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: Comparative analysis of 50 patients. Eficacia de la aplicación tópica de beta urogastrona (factor de crecimiento epidérmico humano recombinante) en las úlceras del pie diabético Grado 1 y 2 de Wagner: Análisis comparativo de 50 pacientes.(14)	J Nat Sci Biol Med <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121897/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121897/</a> INDIA	Volumen 5 Numero 2

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Experimental	El presente estudio se realizó en el Departamento de Cirugía, Dayanand Medical College y Hospital, Ludhiana. Los pacientes se dividieron en dos grupos de 25 pacientes cada uno.	Clasificación de Wagner ITB	Aprobación del Comité de Ética	El modo de aparición de UPD fue espontáneo o postraumático o después del desbridamiento. Inicialmente en el grupo A, 12 pacientes presentaron secreción serosa y seropurulenta respectivamente, 1 paciente no presento secreción. En el grupo B, 15 pacientes presentaron secreción seropurulenta, 9 pacientes con descarga serosa y 1 paciente con secreción purulenta. En el grupo I el número de pacientes con secreción seropurulenta disminuyó de 9 a 3 de la segunda a la cuarta semana, con la secreción progresivamente serosa. En comparación durante la misma duración, en el grupo II; el número de pacientes con secreción seropurulenta permaneció constante a 16. La celulitis en el tejido circundante solo se observó en 15 pacientes (60%) en el grupo I, mientras que se observó celulitis en el grupo II; por lo tanto, es razonable concluir que el tratamiento con el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante redujo significativamente la incidencia de la celulitis. Inicialmente, 13 pacientes en el grupo A y 15 pacientes en el grupo B tenían tejido de granulación. El tamaño medio de UPD al inicio del estudio en el grupo A fue de 19,56 cm <sup>2</sup> y 21,20 cm <sup>2</sup> en el grupo B. Dos pacientes del grupo A presentaron curación incompleta al final del estudio en comparación con 14 pacientes del grupo B.	De acuerdo con el estudio la terapia con el factor de crecimiento epidérmico recombinante acelera la contracción de la herida y el cierre. Además se observó un aumento significativo en la tasa de cicatrización de heridas en el grupo tratado con Beta urogastrona.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Singla S, Singla Su, Kumar A, Singla M.	2012	Role of Epidermal Growth Factor in Healing of Diabetic foot ulcers. Importancia del factor de crecimiento epidérmico en la curación de úlceras de pie diabético.(15)	Indian J Surg <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3537988/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3537988/</a> INDIA	Volumen 74 Numero 6

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Experimental	Los pacientes con pie diabético fueron divididos en grupos de estudio y control de 20 cada uno. En el grupo de estudio, se utilizó el gel de factor de crecimiento epidérmico (EGF) como vendaje; En el grupo de control, el vendaje se realizó con salina.	Clasificación de Wagner	Consentimiento Informado	Nuevo tratamiento tópico avanzado con EGF conduce a cicatrización temprana con menor tasa de complicaciones, en comparación con el apósito convencional. Por tanto el vendaje del EGF es seguro, cómodo y eficaz en la cicatrización temprana de la úlcera del pie diabético y estancia en el hospital.	El vendaje de factor de crecimiento epidérmico resultó en la curación temprana de las úlceras hasta las primeras 5 semanas en comparación con el apósito convencional. La duración media de la estancia en el grupo de estudio fue de 19,3 días y 29,5 días en el grupo de control

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Yera I, Alonso L, Valenzuela C, Tuero C, Moreir M, Marrero I, López E, López P	2013	Active post-marketing surveillance of the intralesional administration of human recombinant epidermal growth factor in diabetic foot ulcers. Vigilancia activa posterior a la comercialización de la administración intralesional del factor de crecimiento epidérmico recombinante humano en úlceras de pie diabético.(16)	BMC Pharmacology and Toxicology <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844572/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844572/</a> CUBA	Volumen 14 Numero 2013

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativa Cohorte	El estudio incluyó 1788 pacientes con 1835 (81% Grado Wagner III o IV) úlceras de pie diabético tratados de mayo de 2007 hasta abril del 2010. La investigación se desarrolló en 41 hospitales y 19 policlínicos de 22 provincias cubanas.	Clasificación de Wagner ITB (Índice de Tobillo y brazo)	Aprobación del Comité de Ética	La granulación completa se logró en el 76% de las úlceras al final del tratamiento. Esta respuesta favorable fue más probable que ocurriera en pacientes sin manifestaciones clínicas isquémicas. Las otras variables con influencias significativa sobre el resultado de la granulación en los análisis fueron menor o igual a 75 años (78% vs 59%), no fumador (77% vs 68%), no calcáneo (77% vs 66%), HTA (79% vs 73%), ausencia de antecedentes de cardiopatía isquémica (78% vs 66%) y dosis de 25 microgramos (81% vs 72%). Al final del tratamiento 214 pacientes necesitaron 220 amputaciones, 171 fueron amputaciones mayores (9.3%). La úlceras isquémicas causaron más amputaciones. La mayoría de las amputaciones (85%) fueron en casos con las úlceras de Wagner 3-5. Se informó un total de 4171 efectos adversos, 70 tipos diferentes, dolor, sensación de ardor en el sitio de administración y escalofríos (87%), su frecuencia disminuyó a medida que el tratamiento continuó: de más de 14% en la primera aplicación a menos de 2% después de 40 días. Más del 85% de los eventos adversos fueron leves o moderados, todos los eventos adversos comunes fueron más frecuentes con la dosis de 75 microgramos. La epitelización completa de la úlcera se logró en el 55% de todas las lesiones.	El balance beneficio/riesgo, confirma los hallazgos positivos relacionados con la evolución clínica de los pacientes. Este estudio sugiere un papel relevante de este fármaco en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. La investigación clínica posterior y la información posterior a la comercialización de otros países deberían enriquecer las pruebas que se muestra en este documento.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Alvarez A, Carbonell L, Alós I, García A.	2013	Evolución clínica de pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P (17)	Revista Archivo Médico de Camagüey <a href="http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1025-02552013000500004">http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1025-02552013000500004</a> CUBA	Volumen 17 Numero 5

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Cohorte	Estuvo conformado por el total de pacientes con diagnóstico de UPD en la provincia durante el período de estudio. La muestra quedó constituida por 177 pacientes adultos, que acudieron a recibir tratamiento en dichas instituciones en el período estudiado (Junio 2007- Marzo 2010)	Clasificación de Wagner	Consentimiento informado	El 53,1 % de los pacientes pertenecían al sexo femenino y la edad promedio fue $62,66 \pm 11,758$ años. La hipertensión arterial fue la patología que más se presentó en los pacientes con úlcera del pie diabético en un 65 %. En el 75,2 % de los pacientes tratados con el producto se observó granulación completa. Los pacientes diabéticos tipo 2 presentaron con mayor frecuencia úlcera del pie diabético en un 66,1 % y las mismas se encontraban en el estadio 3 y 4 de Wagner con 39,5 y 27,7 % respectivamente. El 81,9 % de los pacientes utilizó la dosis de 75 µg.	Se logró granulación completa en alrededor de las tres cuartas partes de los tratados, existió asociación entre la misma y el tipo de diabetes mellitus presentada.

### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
González R, Cardente J, Casanova M.	2015	Resultados del Heberprot-P en pacientes con úlceras de pie diabético.(18)	Archivo Médico de Camagüey <a href="http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1025-02552015000400008">http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1025-02552015000400008</a> CUBA	Volumen 19 Numero 4

### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo descriptivo	Población: 23 pacientes con diagnóstico de úlcera de pie diabético, de enero de 2014 a febrero de 2015 en el Policlínico Raúl Sánchez de la provincia Pinar del Río. Muestra: El estudio se realizó con toda la población.	Clasificación de Wagner	Consentimiento informado	En la serie estudiada predominaron los pacientes comprendidos entre los 50 y 59 años de edad (47,8 %), el sexo femenino (60,9 %) y la diabetes tipo 2; el mayor número de aplicaciones fue en la úlcera plantar grado II; se logró una granulación completa en el 78,2 % de los casos y parcial en el 17,3 %; no hubo necesidad de amputaciones ni fallecimiento de pacientes. Según la clasificación de Wagner para las UPD, (60 %) eran grado II y (40 %) eran grado I, en el 70 % de los casos, se emplearon menos de 12 aplicaciones de Heberprot-P.	La realización de este trabajo se demuestra que el uso del Heberprot-P es un tema de necesidad médica para los sistemas nacionales de salud, lo que denota la efectividad de su uso en el tratamiento de las UPD en el área de salud. Se tiene en cuenta el alto grado de la incidencia de las úlceras del pie diabético, pues con la aplicación de este medicamento se logró mantener la integridad del miembro, su funcionalidad, mayor calidad de vida para el paciente, así como la rápida incorporación de este a la actividad social.

#### DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Escobar Y, Torres U, Escalante O, Fernández N, Ibarra V, Miranda E.	2014	El Heberprot-P en el tratamiento de úlceras del pie diabético. (19)	Archivo Médico de Camagüey <a href="http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v18n3/amc05030314.pdf">http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v18n3/amc05030314.pdf</a> CUBA	Volumen 18 Numero 3

#### CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Tipo y Diseño de investigación	Población y Muestra	Instrumentos	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Cuantitativo Descriptivo	<p>Población: Constituido por 73 pacientes, adultos, aquejados de úlceras en miembros inferiores, los que se identificaron y enviaron a la consulta de angiología del policlínico por tres vías diferentes: casos pesquisados por los trabajadores sociales de la comunidad, remisiones de los equipos básicos de salud del área y remisiones desde el servicio de angiología del Hospital Provincial Manuel Ascunce Domenech.</p> <p>Muestra: Quedó conformada por 30 pacientes, los que se clasificaron según la edad, sexo, tipo de diabetes y años de evolución de la enfermedad, que reunieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos.</p>	Clasificación de Wagner	Consentimiento informado	<p>Se observó que en el 93,3% de los casos tratados se logró la epitelización de la lesión, la que ocurrió como promedio a los 47±18 días de tratamiento. Un número de 20 pacientes (66, 6%) lograron epitelizar en menos de 50 días, en los ocho restantes el efecto se alcanzó en mayor tiempo.</p>	<p>Los resultados obtenidos demuestran que es seguro y no representa ningún riesgo aplicar el tratamiento con Heberprot-P a pacientes con úlceras de pie diabético en el nivel primario de atención de salud, quienes lograron un elevado por ciento de epitelización de las lesiones. Además el estudio indica que esta estrategia podría tener un elevado impacto en la disminución de los ingresos en la atención secundaria y en la disminución de las amputaciones mayores.</p>

**Tabla 2:** Resumen de estudios sobre efectividad del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético.

Diseño de Estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<b>Experimental</b> Respuesta de Granulación y cierre parcial de heridas predicen la cicatrización en las úlceras de pie diabético avanzadas tratadas con el Factor de Crecimiento Epidérmico Recombinante en Ensayos Clínicos.	Los resultados de este estudio muestran que la proporción mediada por las variables de granulación (a las 2 semanas y en el final del tratamiento) fue muy alta, lo que concuerda con la idea de que la granulación constituye una parte esencial del proceso de curación. Este trabajo proporciona la primera evidencia para el uso del desarrollo de tejidos de granulación como un predictor de la cicatrización de heridas en DFU avanzadas.	Alta	Fuerte	Cuba
<b>Revisión Sistemática</b> Eficacia del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante Tópico para el Tratamiento de la Úlcera de Pie Diabética: Revisión Sistemática y Meta-Análisis.	En este estudio, para la tasa de curación completa, un OR > 1 indicó que el grupo de rhEGF fue favorecido. Los resultados indican que la rhEGF es eficaz en el tratamiento de las úlceras del pie diabético aumentando la velocidad de cicatrización de la herida.	Alta	Fuerte	China
<b>Experimental</b> Eficacia del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Intralesional en úlceras de pie diabético en pacientes mexicanos: Un ensayo controlado aleatorio y doble ciego.	Los pacientes con DFU que recibieron atención estándar más la aplicación adicional de rhEGF proporciona una mayor probabilidad de que sus heridas se curen después de 8 semanas o una disminución significativa del tamaño con más úlceras siendo totalmente epitelializada.	Alta	Fuerte	México
<b>Revisión Sistemática</b> Factores de crecimiento para el tratamiento de las úlceras del pie diabético (Revisión)	Encontramos evidencia que sugiere que los factores de crecimiento pueden aumentar la probabilidad de que las personas tengan cicatrización completa de úlceras de pie diabético. Sin embargo, esta conclusión se basa en ensayos clínicos aleatorios con alto riesgo de errores sistemáticos (sesgo). Los perfiles de seguridad de los factores de crecimiento no están claros. Se deben realizar ensayos futuros.	Alta	Fuerte	Venezuela

Diseño de Estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<b>Experimental</b> Eficacia de la aplicación tópica de beta urogastrona (factor de crecimiento epidérmico humano recombinante) en las úlceras del pie diabético Grado 1 y 2 de Wagner: Análisis comparativo de 50 pacientes.	El factor de crecimiento epidérmico recombinante acelera la contracción de la herida y el cierre. Además se observó un aumento significativo en la tasa de cicatrización de heridas en el grupo tratado con Beta urogastrona.	Alta	Fuerte	India
<b>Experimental</b> Importancia del factor de crecimiento epidérmico en la curación de úlceras de pie diabético.	El vendaje de factor de crecimiento epidérmico resultó en la curación temprana de las úlceras hasta la primera 5 semanas en comparación con el apósito convencional	Alta	Fuerte	India
<b>Cohorte</b> Vigilancia activa posterior a la comercialización de la administración intralesional del factor de crecimiento epidérmico recombinante humano en úlceras de pie diabético.	El balance beneficio/ riesgo, confirma los hallazgos positivos relacionados con la evolución clínica de los pacientes. Este estudio sugiere un papel relevante de este fármaco en el tratamiento de las úlceras de pie diabético.	Moderada	Débil	Cuba
<b>Cohorte</b> Evolución clínica de pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P	Se logró granulación completa en alrededor de las tres cuartas partes de los tratados.	Moderada	Débil	Cuba
<b>Descriptivo</b> Resultados del Heberprot-P en pacientes con úlceras de pie diabético.	Se tiene en cuenta el alto grado de la incidencia de las úlceras del pie diabético, pues con la aplicación de este medicamento se logró mantener la integridad del miembro, su funcionalidad, mayor calidad de vida para el paciente, así como la rápida incorporación de este a la actividad social.	Baja	Débil	Cuba
<b>Descriptivo</b> El Heberprot-P en el tratamiento de úlceras del pie diabético.	Los resultados obtenidos demuestran que es seguro y no representa ningún riesgo aplicar el tratamiento con Heberprot-P a pacientes con úlceras de pie diabético en el nivel primario de atención de salud, quienes lograron un elevado por ciento de epitelización de las lesiones.	Bajo	Débil	Cuba

## CAPITULO IV: DISCUSIÓN

En la búsqueda de datos se examinó la efectividad del uso del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF), para evitar la amputación. Se encontraron diversos artículos científicos y para ello se utilizó la base de datos Lipecs, Lilacs, Scielo, Pubmed. Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática realizada en el presente estudio, los resultados muestran que de 10 artículos revisados, el 90% (n=10/09) evidencian la efectividad del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para evitar la amputación.

Tres artículos diferentes estudiaron al factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF) tópico, comparando su efecto con otra sustancia o placebo, llegando a la conclusión que el rhEGF es eficaz en el tratamiento de las úlceras y aumenta la velocidad de la cicatrización de las heridas (2, 6, 7).

Al finalizar tres estudios, se evidenció que usando el tratamiento intralesional del factor de crecimiento epidérmico humano en úlceras de pie diabético (UPD) se logró la granulación completa en más del 70% de las úlceras (1, 5, 8).

Según la clasificación de Wagner para las UPD, tres artículos incluyen en sus estudios a los grados I y II (6, 7, 9); por el contrario dos artículos incluyen en sus estudios a los grados III y IV (1, 8). A pesar de la diferencia de grados y vías de aplicación se evidencia la efectividad de la aplicación del rhEGF en las UPD.

Algunos estudios identificaron otras variables con influencia significativa sobre el resultado de granulación; cuatro estudios señalaron la prevalencia de pacientes mayores de 50 años (2, 5, 8, 9); dos estudios identificaron que más del 50% es del sexo femenino (5, 9) y tres estudios indican que la hipertensión arterial fue la patología asociada que más se presentó en los pacientes (5, 8, 9).

Referente a los eventos adversos tres artículos indican que los más frecuentes fueron el dolor, sensación de ardor y escalofríos (3, 5, 10). Dos de ellos identificaron a la infección local como el evento adverso más frecuente (2) (10).

Sin embargo, un artículo indica que existe insuficiente evidencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para recomendar o refutar el uso de factores de crecimiento en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. Los resultados se basan en los resultados de 28 ECA con alto riesgo de sesgo. Existe información suficiente para otros resultados clínicos como la amputación de extremidades inferiores, el tiempo para completar la cicatrización de los diabéticos y los ulcerados, seguidos de los tratamientos de los betabloqueantes (libres de recurrencia). Existe falta de información sobre la mortalidad y la calidad de vida. Por lo tanto, la prescripción de factores de crecimiento para tratar a las personas con úlceras de pie diabético no puede ser apoyada o rechazada hasta que se disponga de nueva evidencia de un ensayo grande y de alta calidad y altere esta conclusión del autor. Esta revisión sistemática indica que es necesario contar con ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y desarrollados para evaluar los beneficios y daños de los factores de crecimiento con el cierre completo de la herida, la amputación de los miembros inferiores y los eventos adversos (4).

## **CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. Conclusiones**

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre, la eficacia del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante para prevenir la amputación en paciente con pie diabético, fueron hallados en las siguientes bases de datos Lipecs, Lilacs, Scielo, Pubmed; todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios; revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, cohorte y descriptivos

De 10 artículos revisados el 90% (n=09/10) demuestran que el uso del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante, es eficaz para prevenir la amputación en pacientes con pie diabético (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9,10), además de favorecer, estimular la reparación de la dermis y la epitelización de las lesiones; acelerando la cicatrización de las úlceras de pie diabético profundas y complejas.

La aplicación de este medicamento logro aumentar la tasa de cicatrización de las heridas (2) por tanto mantener la integridad del pie, restaurar la función normal del pie y mejorar la calidad de vida (6,3) , así como la reducción de la estancia hospitalaria, para la rápida incorporación del paciente a la actividad social (7,9).

Evitar la amputación se puede lograr en atención primaria de salud, con el aseguramiento de un grupo de requerimiento de materiales indispensables, y la formación de los recursos humanos necesarios que sean capaces de evitar y/o mejorar las complicaciones e incrementar la esperanza de vida de estos pacientes (10).

## **5.2. Recomendaciones**

Se debe impulsar y realizar investigaciones en ensayos clínicos en nuestro país, relacionado a la efectividad del Factor de Crecimiento Epidérmico en pacientes con ulcera de pie diabético. Además del desarrollo de estudios de investigación, es importante crear protocolos de curaciones en los consultorios de atención primaria y hospitalaria; con el fin de realizar un adecuado manejo y seguimiento en pacientes con UPD, esto tiene como finalidad hacerlo sostenible por el Ministerio de Salud. Como última recomendación pero no menos importante, se debe promover la promoción y prevención del cuidado de pies en paciente diabéticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merck D. Manual Merck, Edad y Salud. Editorial Panamericana 11° ED. España: Merck Sharp & Dohme; 2004.
2. Todo sobre Diabetes [internet].Perú [Citado el 15 de Abr. de 2016].Disponible desde:  
<http://todosobrediabetes.com/definicion-pie-diabetico>
3. Bakker K y Riley P. El año del Pie Diabético. International Diabetes Federation [internet]. 2005, Abr. [Citado el 17 de Abr. de 2016]; 50(1). Disponible desde:  
[http://www.fundaciondiabetes.org/upload/contenidos/351/article\\_318\\_es.pdf](http://www.fundaciondiabetes.org/upload/contenidos/351/article_318_es.pdf)
4. Situación Mundial de la Diabetes Mellitus [internet].Cuba: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología [Citado el 19 de May. de 2016]. Disponible desde: <http://heberprot-p.cigb.edu.cu/index.php/es/2013-04-07-14-27-27/situacion-mundial>
5. Enfermedades transmisibles y no transmisibles, 2014[internet].Perú: Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú [Citado el 19 de May. de2016]. Disponible desde:  
[https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1212/Libro.pdf](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1212/Libro.pdf)
6. Ministerio de Salud. Informe Técnico 2012 [internet].Perú: Ministerio de Salud [Citado el 23 de May. de 2016]. Disponible desde:  
[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/10\\_INFORME\\_ALPROSTADIL.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/10_INFORME_ALPROSTADIL.pdf)

7. Mass G, Rodríguez T, Torres F, Vidal G. Efectividad del Heberprot-P en la ulcera de pie diabético en una área de salud. Revista Finlay [internet].2014, Jun. [Citado el 05 de Set. de2016]; 4(2). Disponible desde: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/255/1297>
8. Llanes J, Acosta Y, Martínez Y, Melgarejo B, Torres A. Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vasculard[internet].2015, Jul-Dic. [Citado el 08 de Dic. de 2016]; 16(2). Disponible desde: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372015000200003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000200003)
9. Causa J., Vila E. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF): Innovación y Seguridad. [Citado el 08 de Dic. De 2016]. Disponible desde:[https://co.fagron.com/sites/default/files/epifactor\\_abril\\_2014\\_0.pdf](https://co.fagron.com/sites/default/files/epifactor_abril_2014_0.pdf)
- 10.Valenzuela C, Tuero A, Garcia E, Gonzales O, Del Rio A, Yera I, Fernandez J, Lopez P. Granulation response and partial wound closure predict healing in clinical trials on advanced diabetes foot ulcers treated with recombinant human epidermal growth factor. Diabetes Care [internet]. 2013, Feb. [citado el 23 de May. de 2017]; 36(2):210-5. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966096>
- 11.Yang S, Geng Z, Ma K, Sun X, Fu X. Efficacy of Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysi. Int J Low Extrem Wounds [internet].2016, Jun; [citado el 23 de May. de 2017]; 15(2):120-5. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151755>
- 12.Gomez R, Aguilar F, Lozano A, Teran J, Fabian M, Kresch N, Garrido X, Garcia A, Bondani A, Bierzwinsky G; Contreras J. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: A randomized double-blinded controlled trial. Wound

- Repair Regen [internet]. 2014, Jul-Aug; [citado el 24 de May. de 2017]; 22(4):497-503. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041620>
13. Carvajal M, Gluud C, Nicola S, Simancas D, Reveiz L, Oliva P, Cedeño J. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews [internet].2015; [citado el 24 de May.de 2017]; 10. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509249>
14. Singla S, Garg R, Kumar A, Gill C. Efficacy of topical application of beta urogastrone (recombinant human epidermal growth factor) in Wagner's Grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: Comparative analysis of 50 patients. J Nat Sci Biol Med. [internet]. 2014, Jul-Dec; [citado el 25 de May. de 2017]; 5(2): 273–277. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121897/>
15. Singla S, Singla Su, Kumar A, Singla M. Role of epidermal growth factor in healing of diabetic foot ulcers.Indian J Surg [internet].2012,Nov-Dec; [citado el 26 de May. de 2017];74(6):451–455.Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3537988/>
16. Yera I, Alonso L, Valenzuela C, Tuero C, Moreir M, Marrero I, López E, López P. Active post-marketing surveillance of the intralesional administration of human recombinant epidermal growth factor in diabetic foot ulcers. BMC Pharmacology and Toxicology [internet].2013; [citado el 25 de May. de 2017]; 14. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844572/>
17. Álvarez A, Carbonell L, Alós I, García A. Evolución clínica de pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P. Revista Archivo Médico de Camagüey [internet]. 2013, Sep-Oct;[citado el 26 de May. de 2017]; 17(5).Disponible desde: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552013000500004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000500004)

18. González R, Cardente J, Casanova M. Resultados del Heberprot-P en pacientes con úlceras de pie diabético. Revista Archivo Médico de Camagüey[internet].2015, Jul-Ago; [citado el 28 de May. de 2017];19(4).Disponible desde: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552015000400008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400008)
19. Escobar Y, Torres U, Escalante O, Fernández N, Ibarra V, Miranda E. El Heberprot-P en el tratamiento de úlceras del pie diabético. Revista Archivo Médico de Camagüey[internet].2014, Jun;[citado el 28 de May. de 2017];18(3).Disponible desde: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v18n3/amc05030314.pdf>
20. Álvarez A, Carbonell L, Alós I, García A. Evolución clínica de pacientes con úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P. Revista Archivo Médico de Camagüey. 2013, Sep-Oct. [Citado el 12 de Feb. de 2016]; 17(5). Disponible desde: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552013000500004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000500004)
21. Peralta V. Ensayos clínicos, industrias farmacéuticas y prácticas clínicas. Anales Sis San Navarra. [internet].2015, Jun; [citado el 16 de Jun. de 2017]; 28 (1):7-16. Disponible desde: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272005000100001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000100001)