

Evolución de la función renal en pacientes con úlcera de pie diabético tratados con Heberprot-P®

Evolution of renal function in patients with diabetic foot ulcer treated with Heberprot-P®

Marelys Yanes Quesada^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5062-1436>

Jeddú Cruz Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-4766-0412>

Fabiola Choque López¹ <https://orcid.org/0000-0001-5800-8011>

Ana Ibis Conesa González¹ <https://orcid.org/0000-0003-2433-7866>

Roberto Peña Gener¹ <https://orcid.org/0000-0002-5333-6259>

Yanisbel Ortiz Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-3910-7484>

Obdulio González Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-3652-4952>

¹Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mareyanes@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La úlcera del pie diabético representa una complicación de la diabetes mellitus. El Heberprot-P® es un medicamento para su tratamiento, cuyo principio activo resulta un factor de crecimiento humano que pudiera asociarse a la aparición de la enfermedad renal.

Objetivo: Describir la evolución de la función renal posterior al tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con úlcera del pie diabético.

Métodos: Estudio descriptivo prospectivo en 90 pacientes con diagnóstico de úlcera del pie diabético tratados con Heberprot-P®. Se analizaron las variables: microalbuminuria, creatinina, ácido úrico y filtrado glomerular, al inicio, los 6 meses y el año postratamiento. Se determinaron frecuencias relativas de variables cualitativas, y media y desviación estándar de cuantitativas. Se realizaron prueba de Friedman para dos muestras independientes, U Mann Whitney y prueba de Chi cuadrado de independencia.

Resultados: Las variables cuantitativas de función renal no variaron de forma significativa. Al inicio, el filtrado glomerular fue 67,1 ml/min; y tanto a los 6 meses como al año, 67,2 ml/min. La media de la creatinina a los 6 meses resultó 86,2

$\mu\text{mol/L}$; y al año, $86,1 \mu\text{mol/L}$. El ácido úrico incrementó su valor de $331,7 \text{ mmol/L}$ a $345,6 \text{ mmol/L}$ a los 6 meses; y en 340 mmol/L , al año. La excreción urinaria de albúmina mejoró significativamente durante el estudio.

Conclusiones: Los pacientes con úlcera de pie diabético tratados con Heberprot-P® no mostraron afectación de la función renal durante el primer año de tratamiento. La excreción urinaria de albúmina mejoró y el resto de las variables se mantuvieron estables.

Palabras clave: pie diabético; enfermedad renal diabética; Heberprot-P®.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot ulcer represents a complication of diabetes mellitus. Heberprot-P® is a medicine for its treatment, whose active substance is a human growth factor that could be associated with the onset of kidney disease.

Objective: To describe the evolution of renal function after treatment with Heberprot-P® in patients with diabetic foot ulcer.

Methods: Prospective descriptive study in 90 patients diagnosed with diabetic foot ulcer treated with Heberprot-P®. The variables analyzed were: microalbuminuria, creatinine, uric acid and glomerular filtration, at baseline, 6 months and post-treatment year. Relative frequencies of qualitative variables were determined, and mean and standard deviation of quantitative variables. Friedman test for two independent samples, U Mann Whitney and Chi square independence test were performed.

Results: The quantitative variables of renal function did not vary significantly. At baseline, the glomerular filtrate was 67.1 ml/min ; and at both 6 months and a year, 67.2 ml/min . The mean creatinine at 6 months was $86.2 \mu\text{mol/L}$; and after a year, $86.1 \mu\text{mol/L}$. Uric acid increased its value from 331.7 mmol/L to 345.6 mmol/L at 6 months; and at 340 mmol/L after a year. Urinary albumin excretion improved significantly during the study.

Conclusions: Patients with diabetic foot ulcer treated with Heberprot-P® showed no impairment of renal function during the first year of treatment. Urinary albumin excretion improved and the rest of the variables remained stable.

Keywords: diabetic foot; diabetic kidney disease; Heberprot-P®.

Recibido: 14/07/2022

Aceptado: 22/07/2022

Introducción

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema de salud a nivel mundial, debido a sus crecientes y elevadas tasas de incidencia y prevalencia. Una de sus complicaciones crónicas más temidas resulta la úlcera del pie diabético (UPD) y, como consecuencia de esta, la amputación no traumática de los miembros inferiores^(1,2,3) que, a su vez, condiciona una carga económica y psicosocial muy elevada.^(4,5) Se estima que casi el 20 % de las hospitalizaciones atribuidas a la DM son el resultado de úlceras e infección del pie.^(6,7,8,9) El 35 % de los pacientes afectados suele evolucionar a lesiones complejas y el 40 % desarrolla una gangrena del pie.^(9,10,11,12) En la búsqueda de tratamientos efectivos para esta condición se obtuvo en 1994 el Heberprot-P® en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). El principio activo de este medicamento es un factor de crecimiento humano recombinante, que se administra mediante infiltración directa en el sitio de la lesión y estimula la cicatrización local.^(12,13) Su acción tiene el objetivo de promover la formación de tejido de granulación útil en el lecho ulceroso, para evitar, en muchos pacientes, la amputación.^(13,14,15,16,17,18,19)

Entre las funciones que se le atribuyen al factor de crecimiento epidérmico se encuentran: la mitogénesis, ya que estimula la proliferación celular; la fotogénesis, pues controla y estimula la migración celular; la inducción de la diferenciación celular; y la citoprotección.⁽²⁰⁾

En modelos animales se ha demostrado que las acciones antes mencionadas se logran a muy bajas concentraciones del Heberprot-P® en los líquidos corporales. Su vida media en sangre es corta, se filtra a través de los riñones y se excreta por la orina.^(18,19,20) Por su parte, la aparición de la enfermedad renal diabética (ERD) se ha relacionado con la acción de diversos factores de crecimiento.^(20,21,22) Un estudio reporta que el factor de crecimiento de tejido conectivo representa un elemento clave en el inicio y la progresión de la nefropatía diabética.⁽²³⁾ No obstante, la mayoría de los autores consideran su origen como multifactorial.^(24,25,26,27,28,29) y Núñez⁽³⁰⁾ le atribuye un efecto nefroprotector. Por tal motivo, surgen la interrogante y la preocupación acerca de la posibilidad de que aparezca una alteración de la función renal en los pacientes tratados con Heberprot-P®.

El objetivo de este trabajo fue describir la evolución de la función renal posterior al tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con úlcera del pie diabético.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo, que incluyó a 90 sujetos adultos con el diagnóstico de diabetes tipo 2 (DM2) y UPD, que asistieron a la consulta de Atención integral al pie diabético del Centro de Atención al Diabético (CAD) del Instituto de Endocrinología (INEN) desde enero de 2014 hasta diciembre de 2018, los cuales fueron tratados con Heberprot-P®. Se excluyeron las personas que en el año de seguimiento recibieron algún tratamiento parenteral con un posible efecto sobre la función renal.

Las variables analizadas al inicio, los 6 meses y al año de iniciado el tratamiento fueron: edad, sexo, tabaquismo, antecedente personal de hipertensión arterial (HTA), tiempo de evolución de la DM, número de aplicaciones del Heberprot-P®, antecedente de diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC), glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada (HbA1C), excreción urinaria de albúmina (EUA), creatinina, filtrado glomerular (FG) y ácido úrico.

Se definió como UPD la presencia de una lesión abierta de la piel de forma redondeada u oval, situada del tobillo hacia abajo, en la que queda expuesta el tejido celular subcutáneo u otros tejidos; y se presenta en personas con diabetes, generalmente después de un traumatismo.⁽³¹⁾

Se consideró que existía una ERC ante la presencia de un diagnóstico previo de esta alteración o la demostración de una disminución del FG, el cual se calculó por medio de la fórmula *Modification of diet in renal disease* (MDRD)-4: $FG = 175 \times (\text{creatinina}/88,4) - 1,154 \times (\text{edad}) - 0,203 \times (0,742, \text{ si mujer}) \times (1,210, \text{ si raza negra})$.⁽³²⁾

Se creó una variable constructor cualitativa llamada “Evolución de la función”, la cual fue categorizada de la forma siguiente:

- Evolución favorable: cuando los analitos de función renal mejoraron o no empeoraron de forma significativa en algún momento del seguimiento, con respecto al inicio.
- Evolución desfavorable: cuando algún analito de función renal empeoró significativamente en algún momento del seguimiento, con respecto al inicio.

Las determinaciones se realizaron en sangre venosa, luego de un ayuno de 8 a 12 horas. La muestra de sangre se analizó empleando diagnosticadores de producción nacional de la empresa Finlay y un equipo ultraanalizador, según los procedimientos de buenas prácticas de uso habitual y actual en el laboratorio clínico del INEN.⁽³³⁾

Análisis estadístico

Se determinaron la frecuencia relativa de las variables cualitativas (porcentaje), y la media (\bar{X}) y la desviación estándar (DE) de las cuantitativas. Para comparar las medias en los tres momentos evaluativos, se utilizó la prueba de Friedman; y, en los casos de dos muestras independientes, la U de Mann-Whitney. Para determinar la posible asociación entre las variables cualitativas y la EUA, se empleó la prueba Chi cuadrado (X^2) de independencia. En todos los casos se asumió un nivel de confianza del 95 % y un valor de probabilidad (p) menor que 0,05.

Aspectos éticos

La ejecución de esta investigación no puso en riesgo la vida de los sujetos en momento alguno. Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida para ejecutarla, la cual solo se utilizó con fines investigativos y científicos. La recogida de los datos y el reporte de los resultados se realizó con respeto a la veracidad de estos.

Resultados

En la tabla 1 se muestra la descripción de los sujetos al inicio del estudio, en cuanto a variables cualitativas y cuantitativas. Predominaron el sexo masculino, la edad cronológica avanzada y el largo tiempo de evolución de la DM. El 53,3 % de los pacientes refirieron tener HTA; y 23,3 %, ser fumadores. La media de la tensión arterial sistólica estuvo ligeramente elevada: 131,6 mmHg. Del total de 90 sujetos, un 33,3 % refirió conocer que tenían una enfermedad renal. El valor de la media de IMC ($27,6 \text{ kg/m}^2$) estuvo incluido en el intervalo de sobrepeso corporal. Los valores medios de glucemia en ayunas y HbA1c fueron de 10,7 mmol/L y 8,1 %, respectivamente. En relación con las variables de función renal, 38,9 % de los

sujetos presentaban una excreción urinaria de albumina positiva (EUA). La media del FG estuvo disminuida: 67,1 mL/min. El 70 % de los pacientes tuvieron una enfermedad renal crónica grado II, según los valores del filtrado glomerular.

Tabla 1 - Características de los sujetos al inicio del estudio

Variables cualitativas	n = 90	
	No.	%
Masculino	54	60
Femenino	36	40
EUA positiva	35	38,9
HTA	48	53,3
Fumador	21	23,3
ERC conocida	30	33,3
Grado de ERC		
I	1	1,2
II	63	70
III	26	25,8
Variables cuantitativas	̄x	DE
Edad (años)	61,9	11,3
Duración de la DM (años)	18,9	6,1
IMC (kg/m ²)	27,6	4,1
Tensión sistólica (mm Hg)	131,6	21,3
Tensión diastólica (mm Hg)	79,3	5,7
Filtrado Glomerular (mL/min)	67,1	12,4
Ácido úrico (μmol/L)	331,7	115,1
Creatinina (μmol/L)	86,3	17,3
Glucemia (mmol/L)	10,7	0,9
HbA1c (%)	8,1	1

Las medias de las variables cuantitativas de función renal no variaron de forma estadísticamente significativa ni a los 6 meses ni al año de seguimiento de los sujetos tratados con Heberprot-P®. No obstante, el ácido úrico incrementó discretamente su valor medio inicial desde 331,7 hasta 345,6 a los 6 meses, y en 340 mmol/L al año de seguimiento. La media de la HbA1c, tanto a los 6 meses como al año, fue menor con respecto a su valor inicial y lo mismo ocurrió con la glucemia, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa en ninguna situación (tabla 2).

Tabla 2 - Evolución de las variables de función renal, la glucemia y la HbA1c a los 6 meses y al año de tratamiento con Heberprot-P®

Variables	Inicio		6 meses		12 meses		p
	̄x	DE	̄x	DE	̄x	DE	
Filtrado glomerular (mL/min)	67,1	12,4	67,2	12,0	67,2	12,0	0,134
Creatinina (μmol/L)	86,3	17,3	86,2	17,3	86,1	17,1	0,125
Ácido úrico (μmol/L)	331,7	115,1	345,6	108,7	340,6	106,1	0,117
HbA1c (%)	8,1	1,0	7,1	1,2	7,1	1,0	0,046
Glucemia (mmol/L)	10,7	0,9	9,9	3,8	9,5	3,9	0,0659

En la tabla 3 se presentan los factores asociados a la evolución de la EUA en los pacientes que inicialmente tuvieron esta prueba alterada (35 sujetos). La EUA mejoró en la mayoría de estos al final del estudio. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre los que negativizaron la EUA y los que la mantuvieron positiva en relación con la HbA1c: 7,1 *versus* 9,3 %; $p = 0,04$. De los 11 sujetos con una EUA positiva al final del seguimiento, todos tenían una HTA; sin embargo, esta enfermedad solo se encontró en el 25 % de los que tenían una EUA negativa, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0,02$). Una situación similar se presentó con el tabaquismo ($p = 0,046$).

Tabla 3 - Factores asociados con la evolución de la EUA en los sujetos que al inicio tuvieron alterada esta prueba

Variables cuantitativas	EUA final negativa (n = 24)		EUA final positiva (n = 11)		p
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
Dosis de Heberprot-P®	7	2,1	6,8	3	0,895
HbA1c final (%)	7,1	1,9	9,3	2,1	0,0475
Tensión arterial sistólica (mmHg)	135	10	139	12	0,751
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75	8	89	10	0,04
Glucemia ayunas (mmol/L)	7,5	3,5	8,8	2,5	0,05
Variables cualitativas	No.	%	No.	%	p
Tabaquismo	10	41,7	11	100	0,046
HTA	6,0	25	11	100	0,021

En la figura los sujetos se agrupan según la evolución de la función renal. En cuanto a esta, fue favorable en 97,8 % y desfavorable solo en dos sujetos para un 2,2 %, los cuales tenían sexo masculino, HTA y DM con más de 10 años de evolución y mal controlada, dado por una HbA1c mayor que 7 %, tanto al inicio como al final del estudio. La dosis de Heberprot-P® utilizada en estos dos casos fue de 7 y 8 aplicaciones, respectivamente: o sea, menos que 10.

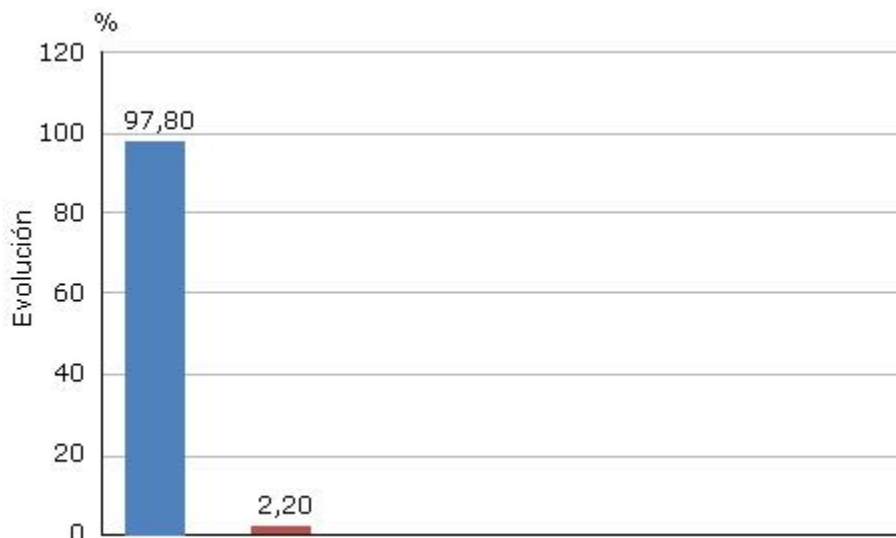


Fig - Evolución de la función renal al año de tratamiento con Heberprot-P®.

Discusión

La frecuencia de las complicaciones crónicas de la DM se incrementa en la medida en que avanzan la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad; sobre todo, en personas con un control glucémico deficiente.^(1,2,29) En este estudio los sujetos con una edad avanzada y un tiempo prolongado de evolución de la DM tuvieron valores elevados de HbA1c y glucemia.

Entre las complicaciones crónicas de la DM, la ERC y la UPD constituyen dos de las que más influyen negativamente en la calidad de vida de las personas con la enfermedad metabólica. En los diversos reportes acerca de DM y ERC, esta última se encuentra en uno o varios de sus estadios evolutivos, lo que depende del tiempo vivido con la enfermedad metabólica y la calidad de su atención, entre otros aspectos.^(34,35)

En el presente trabajo predominaron los sujetos con una ERC en estadio II. En un estudio nacional se reportó que el 27 % de los pacientes con UPD antes del tratamiento con Heberprot-P® ya tenía una enfermedad renal oculta desconocida por estos.⁽³⁶⁾

La microalbuminuria constituye un marcador temprano de daño renal, que se asocia con la enfermedad cardiovascular y se presenta frecuentemente en los sujetos con HTA. El aumento progresivo de su valor, incluso antes de que este pueda considerarse como anormal, también se asocia con la aparición de las

enfermedades renal y cardiovascular.^(37,38) Por tanto, se considera como un resultado positivo de esta investigación la disminución de la EUA manifestada por algunos pacientes, que estuvo relacionada con la mejoría del control glucémico.

En una investigación nacional,⁽²⁹⁾ que analizó lo ocurrido con la función renal de sujetos tratados con Heberprot-P®, se informó una mejoría del FG a las 8 semanas de tratamiento en el 53 % de estos. No se encontró otra investigación acerca de este tema para poder compararla con la presente.

Existe contradicción sobre el papel que desempeña el factor de crecimiento epidérmico humano recombinante en la aparición de la ERD. Algunos autores plantean que está implicado en la progresión del daño renal.^(39,40) Sin embargo, *Alcázar y Albalade*⁽⁴¹⁾ plantean que contribuye a reestablecer la adecuada función renal. Los autores de este trabajo consideran que la ERD tiene un origen multifactorial, que implica tanto a factores genéticos como ambientales; e, igual que para otros investigadores, que la hiperglucemia es uno de los integrantes más importantes de este último grupo.⁽⁴²⁾ A lo largo del presente estudio, la mayoría de los sujetos tuvieron una disminución de los valores de HbA1c, lo cual se considera un resultado positivo, pues se ha demostrado que el control glucémico óptimo se asocia con una remisión parcial de la hiperfiltración e hipertrofia glomerular inicial.⁽⁴³⁾

Finalmente, el factor de crecimiento que contiene el Heberprot-P® no afecta la función renal de los sujetos con una DM2.

Los pacientes con UPD tratados con Heberprot-P® no presentaron afectación de la función durante un año de seguimiento. En este período la EUA mejoró en la mayoría de las personas.

Referencias bibliográficas

1. Rivas A, Zerquera TG, Hernández GC, Vicente SB. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud. Rev Enf Tras Finlay. 2017 [acceso 5/07/2022];7(1):34-45. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/69>
2. Ovalle O, Jiménez I, Rascón R, Gómez R, Valdez A, Gamiochipi M, *et al.* Prevalencia de complicaciones de la diabetes y comorbilidades asociadas en medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social. Gac Méd Méx. 2019;155(1):30-8. DOI: <https://doi.org/org/10.24875/gmm.18004486>

3. Carro GV, Saurral R, Salvador F, Witman EL. Pie diabético en pacientes internados en hospitales de Latinoamérica. *Medicina (Buenos Aires)*. 2018 [acceso 05/07/2022];78(4):243-51. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v78n4/v78n4a03.pdf>
4. Couselo I, Rumbo JM. Riesgo de pie diabético y déficit de autocuidados en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Enferm Univer*. 2018;15(1):17-29. DOI: <https://doi.org/org/10.22201/eneo.23958421e.2018.1.62902>
5. Mesa EJ, Peregrino G, Rosell L, Fong R. Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. *Medisan*. 2018 [acceso 05/07/2022];22(3):223-33. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/download/1537/pdf>
6. Carranza KC, Salazar AG, Jiménez FL, Martín F. Evaluación del estado de salud en pacientes amputados por pie diabético de dos hospitales del Perú en 2017. *Rehabilitación*. 2019;53(2):78-84. DOI: <https://doi.org/org/10.1016/j.rh.2018.09.004>
7. González JM, Machado FO, Casanova MC. Pie diabético: una puesta al día. *Univer Méd Pinareña*. 2019 [acceso 05/07/2022];15(1):134-47. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revunimedpin/ump-2019/ump191p.pdf>
8. Barbosa AD, Sales LM, Magalhães TM, Martins RA. Asociación entre hospitalización por diabetes mellitus y amputación de pie diabéticos. *Enferm Glob*. 2018;17(51):238-66. DOI: <https://doi.org/10.6018/eglobal.17.3.286181>
9. Ortega A. Criterios y resultados de la aplicación de las clasificaciones para pacientes con pie diabético. *Rev Cubana Med Militar*. 2021 [acceso 06 /07/ 2022];50(4):02101431. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1431>
10. Romero MC, Sandez M. Evolución del pie diabético en los grados 4 y 5 de la clasificación de Wagner. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2017 [acceso 05/07/2022];18(1):71-81. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubangcirvas/cac-2017/cac171g.pdf>
11. Berlanga J, Fernández JI, López E, López PA, Del Río A, Valenzuela C, *et al*. Heberprot-P®: Un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético. *MEDICC Review*. 2013 [acceso 5/07/2022];15(1):11-5. Disponible en: http://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/04/mr_287.pdf
12. Chávez G, Casanova MC, Socarrás C, Silva DM, Gómez DB. Costos de la atención en un Centro de Atención al Diabético de Pinar del Río. *Rev Ci Méd*. 2018 [acceso 05/07/2022];22(4):64-74. Disponible en:

http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000400009&lng=es

13. Fabelo A, Figueroa A, Valdés C, Pérez D, Álvarez A. Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P y ozonoterapia. Rev Cub Angiol Cir Vasc. 2019 [acceso 05/07/2022];20(1):25-30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubangcirvas/cac-2019/cac191c.pdf>

14. Montequín JI, Infante E, Valenzuela CM, Franco N, Savigne W, Artaza H, *et al.* Intralesional injections of citoprot-P (Recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcer with risk of amputation. Intern Wound J. 2007;4(4):333-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00344.x>

15. Montequín JI, Valenzuela CM, González O, Savigne W, Sancho N, Rivero F, *et al.* Intralesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcer: Multicenter, randomized, placebo-controlled double blind study. Int Wound J. 2009;6:432-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00641.x>

16. Miranda R. Uso del Heberprot-P® en paciente con Pie Diabético. Medimay. 2019 [acceso 05/07/2022];26(2):218-24. Disponible en: http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/download/1416/pdf_218

17. Hernández MJ, Llanes JA, Acosta DS. Heberprot-P®, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2009 [acceso 05/07/2022];10(1):3-11. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol10_1_09/ang02109.htm

18. Berlanga J, Gavilondo J, López P, González T, Castro MD, López E, *et al.* Epidermal growth factor in clinical practice a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. In Wound J. 2009;6(5):331-46. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00622.x>

19. Berlanga J, Savigne W, Valdez C, Franco N, Alba JS, Del Río A, *et al.* Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputations in patients with advanced diabetic foot wounds. Inter Wound J. 2006;3(3):232-39. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2006.00237.x>

20. Berlanga J, Gavilondo J, López P, González T, Castro MD, López E, *et al.* Epidermal Growth Factor (EGF) in clinical practice a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. Int Wound J. 2009;6(5):331-46. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00622.x>

21. Sánchez E, Rodríguez R, Rodríguez J, Rayego S, Rodrigues RR, Rodríguez E, *et al.* El factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF): factor clave en el inicio y

- la progresión del daño renal. Rev Cubana Nefrol. 2009 [acceso 05/07/2022];29(5):382-91. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v29n5/02_revision1.pdf
22. Flaquer M, Romagnani P, Cruzado JM. Factores de crecimiento y regeneración renal. Nefrología. 2010 [acceso 05/07/2022];30(4):385-93. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v30n4/revision1.pdf>
23. Martínez E, Bazana MG. Nefropatía diabética: elementos sustantivos para el ejercicio clínico del médico familiar. Atención Familiar. 2018;25(2):80-2. DOI: <https://doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2018.2.63562>
24. Bermejo S, Soler M, Jimeno J, Barrios C, Pascual J. Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal. Nefrología. 2016 [acceso 05/07/2022];36(5):535-44. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v36n5/0211-6995-nefrologia-36-05-00535.pdf>
25. Murphree DD, Thelen SM. Chronic kidney disease in primary care. J Am Board Fam Med. 2010;23(4):542-50. DOI: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2010.04.090129>
26. Ramírez J. Detección de microangiopatía renal y su asociación con niveles de lipoproteínas séricas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. UCE Ci Rev Postgr. 2019 [acceso 05/07/2022];7(1):66-74. Disponible en: <http://uceciencia.edu.do/index.php/OJS/article/download/151/144>
27. Naranjo N, Casamor G, Casamor EJ, Abreu MT, Román JC. Incidencia de enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos del Policlínico Vedado en el año 2016. Rev Méd Electrón. 2018 [acceso 05/07/2022];40(3):661-702. Disponible en: http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/download/2627/pdf_436
28. Canda ME. Enfermedad renal diabética, definición, diagnóstico, distintos estadios evolutivos, clasificación. Rev Soc Arg Diab. 2017 [acceso 05/07/2022];51(3):112-23. Disponible en: <https://revistasad.com/index.php/diabetes/article/download/103/90>
29. Campos AY, Melgarejo RB, Jaime CZ, Pol MN, Vargas ME, Pérez LD, *et al.* Comportamiento de la función renal en pacientes con úlcera de pie diabético tratados con Heberprot-P. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2014 [acceso 05/07/2022];15(1):15-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubangcirvas/cac-2014/cac141b.pdf>

30. Núñez CR. Efecto renoprotector y renoparador del factor de crecimiento epidérmico en biomodelo de insuficiencia renal crónica. Rev Habanera Ci Méd. 2017 [acceso 05/07/2022];16(6):54-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revhabciemed/hcm-2017/hcm176d.pdf>
31. Pereira N, Suh HP, Hong JP. Úlceras del pie diabético: importancia del manejo multidisciplinario y salvataje microquirúrgico de la extremidad. Rev Chil Cir. 2018;70(6):34-45. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0718-40262018000600535>
32. Guerra XE, Moreno F. Aproximación diagnóstica al paciente con nefropatía diabética. Progr Form Méd Contin. 2019;12(80):4753-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.034>
33. Oña N, Díaz M, Rebull A, Rousseaux N. Estrategias para la introducción de nuevos diagnosticadores en el Sistema Nacional de Salud. Rev Cubana Farm. 2015 [acceso 05/07/2022];49(2):197-208. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v49n2/far02215.pdf>
34. Catalá E, Albanes A, Sardiñas I, García Y, Pinillos PA. Características de los diabéticos tratados con Heberprot-P en el municipio de Colón. Rev Cubana Angiol Cir Vasc.2018 [acceso 05/07/2022];19(1):28-35. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubangcirvas/cac-2018/cac181d.pdf>
35. Guthoff M, Wagner R, Randrianarisoa E, Hatzigelaki E, Peter A, Häring H, *et al.* Soluble urokinase receptor (suPAR) predicts microalbuminuria in patients at risk for type 2 diabetes mellitus. Scientific Reports. 2017 [acceso 05/07/2022];7:40627. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep40627>
36. Hernández A, Rodríguez A, Rodríguez R. Enfermedad renal oculta en pacientes con diabetes mellitus. MEDISAN. 2011 [acceso 05/07/2022];15(3):293-99. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000300004&lng=es&nrm=iso
37. Pavón AJ, Escalona SO, Cisneros L, González ZC. Microalbuminuria: método de detección precoz de enfermedad renal crónica en diabéticos. SPIMED. 2020 [acceso 05/07/2022];1(2):15-8. Disponible en: <http://www.revspimed.sld.cu/index.php/spimed/article/download/15/pdf>
38. Delgado M, Delgado C, Ávalos T, Paredes P, González E. Control y evaluación de la microalbuminuria en una población del estado Nayarit, México. Estudio realizado mediante automedición a préstamo de la presión arterial. Med. Int Méx . 2018 [acceso 05/07/2022];34(6):864-73. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n6/0186-4866-mim-34-06-864.pdf>
39. Flaquer M, Romagnani P, Cruzado JM. Factores de crecimiento y regeneración renal. Nefrologí. 2010 [acceso 05/07/2022];30(4):385-93. DOI: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Jun.10463>

40. Torguet P, Guasch B, Calabia J, Martín N, García I, Maté G, *et al.* Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) y metabolismo fosfocálcico en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2012 [acceso 05/07/2022];32(5):647-54. DOI: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.May.11180>
41. Alcázar R, Albalade M. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madrid)*. 2010 [acceso 05/07/2022];30(2):143-6. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v30n2/editorial1.pdf>
42. Vijayakumar N, Sung Kim. Diabetic nephropathy-A review of risk factors, progression, mechanism, and dietary management. *Biomol Ther Seoul*. 2021;29(4):365-72. DOI: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.204>
43. Meza C, San Martín C, Ruiz J. Fisiopatología de la nefropatía diabética. Revisión de la literatura. *Medwave*. 2017 [acceso 05/07/2022];16(1):6839. DOI: <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.01.6839>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Marelys Yanes Quesada.

Curación de datos: Marelys Yanes Quesada, Jeddu Cruz Hernández y Fabiola Choque López.

Análisis formal: Marelys Yanes Quesada y Obdulio González Hernández.

Investigación: Marelys Yanes Quesada, Jeddu Cruz Hernández, Ana Ibis Conesa González, Roberto Peña Gener y Yanisbel Ortiz Peña.

Metodología: Marelys Yanes Quesada y Obdulio González Hernández.

Supervisión: Marelys Yanes Quesada.

Validación: Marelys Yanes Quesada.

Visualización: Marelys Yanes Quesada y Jeddu Cruz Hernández.

Redacción-borrador original: Marelys Yanes Quesada y Jeddu Cruz Hernández.

Redacción-revisión y edición: Marelys Yanes Quesada y Jeddu Cruz Hernández.