

ARTÍCULO ORIGINAL

Combinación terapéutica de Heberprot-P® y ozono en pacientes venezolanos con úlcera de pie diabético

Therapeutic combination of Heberprot-P® and ozone in Venezuelan patients with diabetic foot ulcers

Combinação terapêutica de Heberprot-P® e ozônio em pacientes venezuelanos com úlceras no pé diabético

Tatiana González Estévez^{I*} , Aymara Laugart Wilson^{II} , Daylin Elizabeth González García^{III} , Hansel Frómeta Hernández^I , Juliana Yasmin Pacheco Godoy^{IV} 

^I Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

^{II} Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Guantánamo, Cuba.

^{III} Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

^{IV} Ministerio Popular para la Salud. Caracas, Venezuela.

*Autora para la correspondencia: tatigonzalez6659@gmail.com

Recibido: 17-03-2025 Aprobado: 09-06-2025 Publicado: 16-06-2025

RESUMEN

Introducción: las úlceras de pie diabético como complicación de la diabetes presentan alta morbimortalidad. El Heberprot-P® favorece el proceso de cicatrización y granulación del tejido de úlceras complejas. En los últimos años, se emplea de forma creciente la incorporación de terapias complementarias o naturales como el ozono. **Objetivo:** demostrar la eficacia de la combinación terapéutica del Heberprot-P® y ozono en el manejo de pacientes venezolanos con úlcera de pie diabético. **Método:** estudio de intervención terapéutica, en siete estados de Venezuela, con un universo de 1 008 y una muestra de 822 pacientes mayores de 18 años de edad, en el periodo comprendido noviembre de 2022 a marzo de 2024. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, tipo de diabetes, clasificación de Wagner, miembro afecto, tiempo de granulación, frecuencia de asistencia a las curas, intervenciones quirúrgicas. Se creó

una plantilla de recopilación de datos en Microsoft Office Access y el Minitab Statistical para el procesamiento estadístico. Las variables se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. **Resultados:** los pacientes tratados con Heberprot-P® y ozono mostraron rápida respuesta de granulación (23,96 %), en un período entre dos y cuatro semanas. Disminuyeron las intervenciones quirúrgicas con la fusión de ambas terapias. Solo necesitó reintervención quirúrgica el 3,04 % de los pacientes tratados; el 5,47 % del grupo al que se le aplicó Heberprot-P® y, de igual forma, el grupo tratado con ozono en el 7,42 %. **Conclusiones:** la combinación terapéutica mostró ser eficiente en la calidad de vida del paciente minimizando el riesgo de amputación.

Palabras clave: pie diabético; terapias complementarias; Heberprot-P®; ozono; úlceras



ABSTRACT

Introduction: diabetic foot ulcers, a complication of diabetes, present high morbidity and mortality. Heberprot-P® promotes the healing and granulation process of complex ulcer tissue. In recent years, the incorporation of complementary or natural therapies such as ozone has been increasingly used. **Objective:** to demonstrate the efficacy of the therapeutic combination of Heberprot-P® and ozone in the management of Venezuelan patients with diabetic foot ulcers. **Method:** a therapeutic intervention study was carried out in seven Venezuelan states, with a universe of 1,008 patients and a sample of 822 patients over 18 years of age, from November 2022 to March 2024. The variables analyzed were: age, sex, type of diabetes, Wagner classification, affected limb, granulation time, frequency of attendance at dressings, and surgical interventions. A data collection template was created in Microsoft Office Access and Minitab Statistics for statistical processing. The variables were expressed in absolute and relative frequencies. **Results:** patients treated with Heberprot-P® and ozone showed a rapid granulation response (23.96%), within a period of two to four weeks. Surgical interventions were reduced with the combination of both therapies. Only 3.04% of treated patients required reintervention; 5.47% in the Heberprot-P® group and 7.42% in the ozone group. **Conclusions:** the therapeutic combination proved to be effective in improving patient quality of life and minimizing the risk of amputation.

Keywords: diabetic foot; complementary therapies; Heberprot-P®; ozone; ulcers

RESUMO

Introdução: as úlceras do pé diabético, uma complicação do diabetes, apresentam alta morbidade e mortalidade. O Heberprot-P® promove o processo de cicatrização e granulação do tecido ulceroso complexo. Nos últimos anos, a incorporação de terapias complementares ou naturais, como o ozônio, tem sido cada vez mais utilizada. **Objetivo:** demonstrar a eficácia da combinação terapêutica de Heberprot-P® e ozônio no manejo de pacientes venezuelanos com úlceras do pé diabético. **Método:** foi realizado um estudo de intervenção terapêutica em sete estados venezuelanos, com um universo de 1.008 pacientes e uma amostra de 822 pacientes maiores de 18 anos, de novembro de 2022 a março de 2024. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, tipo de diabetes, classificação de Wagner, membro afetado, tempo de granulação, frequência de comparecimento aos curativos e intervenções cirúrgicas. Foi criado um modelo de coleta de dados no Microsoft Office Access e Minitab Statistics para processamento estatístico. As variáveis foram expressas em frequências. **Resultados:** pacientes tratados com Heberprot-P® e ozônio apresentaram rápida resposta de granulação (23,96%), em um período de duas a quatro semanas. As intervenções cirúrgicas foram reduzidas com a combinação das duas terapias. Apenas 3,04% dos pacientes tratados necessitaram de reintervenção; 5,47% no grupo Heberprot-P® e 7,42% no grupo ozônio. **Conclusões:** a combinação terapêutica demonstrou ser eficaz na melhora da qualidade de vida dos pacientes e na minimização do risco de amputação.

Palavras-chave: pé diabético; terapias complementares; Heberprot-P®; ozônio; úlceras

Cómo citar este artículo:

González Estévez T, Laugart Wilson A, González García DE, Frómeta Hernández H, Pacheco Godoy JY. Combinación terapéutica del Heberprot-P® y ozono en pacientes venezolanos con úlcera de pie diabético. Rev Inf Cient [Internet]. 2025 [citado Fecha de acceso]; 104:e4986. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/4986>



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es considerada por varios autores como una epidemia y la octava causa de muerte actualmente.⁽¹⁾ Los sistemas sanitarios invierten grandes recursos económicos en el cuidado y atención de estos pacientes. Según cálculos en el año 2019 de la Federación Internacional de Diabetes en su décima edición (IDF) 73,6 millones de adultos fueron diagnosticados, lo cual generó un gasto de atención médica de 7,8 millones de dólares. Para el 2030, uno de cada nueve adultos padecerá la enfermedad (643 millones) y el gasto en salud relacionado con la misma alcanzará 1 billón de dólares.

Se calcula que esta cifra aumentará hasta alcanzar los 783 millones de personas para el año 2045 o lo que es lo mismo, lo cual equivale aproximadamente a tres nuevos casos de diabetes cada 10 segundos.⁽²⁾ Venezuela ocupa el 57 lugar en el mundo, es en Latinoamérica el sexto y el cuarto lugar de mortalidad, con un 6,89 % según reportes del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) de Venezuela.^(3,4)

La neuropatía diabética y la enfermedad vascular periférica son consecuencias de la diabetes mellitus y causa de amputación por úlcera de pie diabético (UPD), con alta recurrencia y mortalidad.⁽⁵⁾ Se estima que la mortalidad asociada al síndrome de pie diabético es similar a la de cáncer de mama, próstata o colon, al tener implicaciones médicas, sociales y económicas.^(6,7) El pie diabético (PD) es la causa más común de complicaciones y estadías hospitalarias prolongadas con la realización de intervenciones quirúrgicas.

El Heberprot-P® es un producto del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en Cuba, basado en la proteína de factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCEhr), prescrito para pacientes con úlceras de pie diabético (UPD) y registrado comercialmente en Venezuela y en 56 países, con número de registro sanitario: B-06-087-D03, y Espro Nepider, igual fármaco en su principio activo registrado por el Ministerio Popular para la Salud bajo el No. P.B. 1.362/15. Su aplicación es mediante la infiltración intralesional y perilesional, estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales de los vasos; ha llegado a solucionar una necesidad médica no cubierta: la cicatrización de la úlcera de miembros inferiores en pacientes diabéticos, lo cual justifica su empleo clínico en estudios.^(8,9)

Por otro lado, en los últimos años, se emplea también de forma creciente la incorporación de terapias complementarias o naturales como el ozono (O_3), conocido como el gas de la vida, el cual ha demostrado una gran eficacia por su efecto germicida, antiséptico y regulador metabólico para el tratamiento de enfermedades, dentro de ellas el pie diabético, con resultados satisfactorios en Cuba.^(10,11)

Dentro de los efectos biológicos de la ozonoterapia, tanto a nivel preclínico como clínico, se encuentran:

- a) Efectos desinfectantes y tróficos directos cuando es aplicada localmente.
- b) efecto germicida (antibacteriano y antiviral) sistémico debido a una discreta formación de peróxidos.



- c) Incrementa la deformidad de los glóbulos rojos con un relativo mejoramiento de la circulación sanguínea.
- d) Mejora la entrega de oxígeno a los tejidos, el metabolismo eritrocitario, lo que lo hace más eficiente el metabolismo de la glucosa.
- e) Mejora el metabolismo de los ácidos grasos por la activación de enzimas antioxidantes encargadas de eliminar peróxidos y radicales libres.
- f) Estimula el metabolismo del oxígeno.
- g) Mejora las propiedades reológicas de la sangre, la liberación de prostacilinas, la estimulación de los sistemas antioxidantes endógenos, el efecto inmunomodulador, el efecto germicida frente a bacterias, virus, protozoos y hongos.

Al presentar tales fundamentos sobre el Heberprot-P® y el ozono, la investigación tiene como objetivo demostrar la eficacia de la combinación terapéutica del Heberprot-P® y ozono en el manejo de pacientes venezolanos con úlcera de pie diabético.

MÉTODO

Se realizó un estudio de intervención terapéutica en pacientes con UPD mayores de 18 años de edad en siete Estados de Venezuela (Distrito Capital, La Guaira, Miranda, Carabobo, Trujillo, Anzoátegui y Bolívar), en diferentes servicios asistenciales de cura de pie diabético (Red Tradicional y Barrio Adentro-2), desde noviembre de 2022 hasta marzo de 2024. El universo estuvo formado por 1 008 pacientes (N=1 008), para un intervalo de confianza de un 95 %, se seleccionó un tamaño muestral de 822 pacientes (n=822).

Se excluyeron en el análisis los pacientes menores de 18 años, embarazadas, pacientes oncoproliferativos o con antecedentes de dicho proceso, cardiopatías descompensadas, coma diabético o cetoacidosis diabética y las Wagner grado 0 y 1 por no ser úlceras de mayor complejidad.

La fuente de obtención de la información fueron las historias clínicas, de donde se extrajeron las siguientes variables: edad, sexo, tipos de diabetes mellitus (tipo 1, tipo2), clasificación de Wagner (grado: 2, 3, 4, 5), miembro inferior izquierdo o derecho (MII, MID), tiempo de granulación (semanas) y necesidad de intervenciones quirúrgicas.

Se creó una plantilla de recopilación de datos en el sistema Microsoft Office Access y el software Minitab Statistical para el procesamiento estadístico. Las variables se expresaron en frecuencia absolutas y relativas.

De la muestra de pacientes fueron seleccionados tres grupos con las siguientes características distintivas: un grupo de control de estudio de 274 pacientes con la terapia del Heberprot-P®, un grupo control de estudio de 274 pacientes con la ozonoterapia sistémica y localizada, además de otro grupo experimental de 274 pacientes con la combinación de ambas terapias.



Se aplicó el protocolo de actuación para el tratamiento de las UPD mediante la valoración clínica y vascular mediante la aplicación del interrogatorio y posterior el físico para determinar el daño vascular (pie isquémico, pie neuroinfeccioso), extensión de la lesión y las afecciones asociadas a sus enfermedades bases. Fueron indicados estudios de laboratorio, estudios radiográficos, Eco-Doppler, toma de muestra del pie para su análisis de cultivo en microbiología y antibiograma. Por valoración médica se tuvo en cuenta la conducta a seguir del tratamiento con los antibióticos, control metabólico, la circulación y desbridamiento quirúrgico.

El tiempo de granulación se determinó como el tiempo que medió entre el momento que apareció tejido de granulación útil hasta el área total de tejido nuevo en el nicho de la lesión; se distribuyó por el criterio entre el tiempo mínimo de 2 semanas, 2 a 4 semanas y más de 4 semanas. El tamaño de la herida se midió con una regla graduada, flexible, transparente que permitió visualizar correctamente los posibles límites anatómicos de la lesión. Con la medición del método de Kundin se determinó el máximo largo de la herida y el máximo ancho perpendicular a esta. El cálculo se realizó mediante la siguiente fórmula:⁽¹²⁾

$$\text{Superficie (cm}^2\text{)} = \text{Largo (cm)} \times \text{Ancho (cm)} \times 0,78$$

A los pacientes de los diferentes servicios asistenciales de la red tradicional y Barrio adentro-2, se les informó el procedimiento del estudio, respetando los códigos éticos establecidos con la firma del consentimiento libre e informado.

Se consideró para el análisis de las variables la significancia estadística de la prueba ANOVA, por ser una prueba estadística utilizada para comparar las medias de tres o más grupos, determinando si las diferencias observadas son significativas, con un nivel de significación de 0,05.

Los tratamientos aplicados fueron los siguientes:

Tratamiento con Heberprot-P®

El Heberprot-P® se diluyó en 5 mL de agua para inyección, tiene una concentración de 75 µg, su aplicación fue de tres veces a la semana, días alternos (según el criterio del médico de asistencia), por vía intralesional, luego de la cura con solución salina. Se debe descontinuar el tratamiento cuando se logre el tejido de granulación útil, que cubra toda la extensión de la lesión o si se logra la reducción del área hasta menos de 1 cm².

Tratamiento con ozono

El ozono (O₃) se aplicó en dos vías, sistémico y local. Los pacientes recibieron 20 sesiones (una diaria) de ozono por vía rectal, a partir de una concentración de 20 mg/L y volumen 100 mL, con incremento semanal de la misma, a fin de evitar tolerancia al estrés oxidativo temporal, según los estándares establecidos en la declaración jurada de Madrid de 2020 y tratamiento local; 20 sesiones tres veces por semana, durante 30 minutos, a una concentración inicial de 70mg/L y volumen necesario hasta lograr el llenado o insuflado de la bolsa, concentración que se disminuyó según evolución clínica en la medida que las lesiones aseptizaban, previo se realizó humectación de la zona con agua destilada para mayor reacción con el ozono.



Tratamiento combinado con Heberprot-P® y ozono

Se realizó primero la cura o debridación del paciente por valoración de su especialista en Angiología y Cirugía Vascular, luego se le aplicó el ozono sistémico (vía rectal) y local (embolsamiento de la lesión), las cuales se aplicaron con una frecuencia de tres veces por semana, días alternos; posteriormente se infiltró el Heberprot-P®.

RESULTADOS

En el estudio de las características sociodemográficas y clínicas el promedio de edad fue de 62 años, osciló entre 25 y 97 años, predominó más el género masculino (54,50 %) respecto al femenino (45,50 %). La diabetes mellitus tipo 2 fue la más representada respecto al tipo 1 en un 98,54 %. En casi igual porcentaje se hallaron las afectaciones del MII y MID con el 51,82 % y 48,18 %, respectivamente.

En el análisis de la clasificación según escala Wagner tipo 2, 3, 4, 5 (Tabla 1) se observó un predominio de las Wagner grado 3 (46,72 %) y grado 2 (38,08 %).

Tabla 1. Pacientes con úlcera de pie diabético según clasificación de Wagner

Clasificación de Wagner	No.	%
Grado 2	313	38,08
Grado 3	384	46,72
Grado 4	100	12,16
Grado 5	25	3,04
Total	822	100,00

En la Tabla 2 se muestra el tiempo de granulación en semanas según tratamiento y grupo, donde prevaleció el grupo III en el tratamiento combinado Heberprot-P® y ozono con el 23,96 %, en un tiempo de granulación mayor o igual a 2 semanas y menor o igual a 4 semanas.

Tabla 2. Tiempo de granulación en semanas según tratamiento y grupo

Tiempo de granulación (semanas)	Tratamiento Heberprot-P®		Error estándar Grupo I	Tratamiento ozono		Error estándar Grupo II	Tratamiento Heberprot-P® y ozono		Error estándar Grupo III
	No.	%		No.	%		No.	%	
> 4	160	19,46		128	15,57		59	7,18	
< 2	-	-	47,56	58	7,05	20,27	18	2,19	54,14
≥ 2 y ≤ 4	114	13,87		88	10,71		197	23,96	
Total	274	33,33	-	274	33,33	-	274	33,3	-

n = 822 (Grupo I, Grupo II, Grupo III) P: 0,01.



El error estándar de igual forma fue mayor en este mismo grupo, que distinguió la cuantificación de variabilidad estadística muestral (como la media o la proporción, alrededor de su valor real en la población), lo que es igual a decir, cuánto pudo variar la media muestral en el estudio de nuevas muestras de una misma población o universo.

Es importante referir que el error estándar normaliza la desviación estándar con respecto al tamaño de la muestra utilizada en un análisis, que ayuda además a determinar si el efecto observado se debe probablemente al azar o si es estadísticamente significativo. Sin el error estándar, no se puede evaluar la fiabilidad de la estimación muestral para este caso, representando la probabilidad de disparidad en una estimación puntual obtenida de una muestra con respecto a la media poblacional real. Por lo tanto, el error estándar indica con qué grado de confianza se puede esperar que el valor estimado se aproxime al valor poblacional.

Esto significa que, basándose en los datos de la muestra, existe una mayor probabilidad de que la estimación del efecto de la intervención difiera de la verdadera efectividad en la población general, pero para este caso se adopta como interpretación que: el ozono se utiliza con Heberprot-P para mejorar la cicatrización de las úlceras del pie diabético y para evaluar la efectividad del tratamiento combinado en cuanto a la cicatrización y la reducción de la necesidad de amputación, no en la precisión de una estimación específica.

Con la fusión de las dos terapias se necesitó solo reintervención quirúrgica en el 3,04 % de los pacientes tratados, el 5,47 % del grupo al que se le aplicó Heberprot-P® y, de igual forma, el grupo tratado con ozono en un 7,42 %, como se aprecia en la Tabla 3.

Tabla 3. Reintervenciones quirúrgicas

Intervenciones quirúrgicas	Tratamiento con Heberprot-P®		Tratamiento con ozono		Tratamiento Heberprot-P® y ozono	
	No.	%	No.	%	No.	%
No	229	27,86	213	25,91	249	30,29
Sí	45	5,47	61	7,42	25	3,04

DISCUSIÓN

Durante el estudio se observó un promedio de edad en los pacientes de 62 años, coincidente con algunos autores plantean edades superiores de 60 años o más como Escobar Amarales, *et al*⁽¹³⁾ y Verdaguer Pérez, *et al*⁽¹⁴⁾, sin embargo, difiere a lo encontrado en nuestro estudio, con un paciente de 25 años de edad con pie diabético en Venezuela.

El sexo más representativo afectado con úlcera de pie diabético fue el masculino (54,50 %); congruentes con Escobar Amarales *et al*⁽¹³⁾ y Miranda Pedroso, *et al*,⁽¹⁵⁾ quienes encontraron similares hallazgos.



La diabetes mellitus tipo 2 fue la más representativa en el estudio realizado. Texeira Costa, *et al*⁽¹⁶⁾ en el estudio de sus variables observan que los pacientes mayores de 60 años de edad y en el género masculino prevalecía la diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, no fue igual en los resultados obtenidos en el análisis de individuos con sobrepeso, la diabetes mellitus tipo 1 fue la de mayor incidencia respecto a la diabetes mellitus tipo 2.

El miembro más afectado fue el inferior derecho (51,82 %), lo que armoniza con lo descrito por Silva Pupo, *et al* en su estudio.⁽¹⁷⁾

En los estudios realizado por los autores las clasificaciones de Wagner que más predominaron fueron las de grado 3 (46,72%), seguido por la grado 2 (38,08 %) y la grado 4 en un 12,16 %. En un análisis sobre el impacto de las úlceras de pie diabético en Sudáfrica⁽¹⁸⁾ el 33,3 % de su población presenta Wagner grado 1 y 2; el 17,6 % grado 3 y el 13,7 % Wagner grado 4. Otro estudio en Nigeria muestra que el mayor grado de complejidad de las úlceras de pie diabético eran las Wagner grado 4 (36,9 %), seguida de la grado 3 (26,2%) y grado 2 (17 %), lo que coincide con lo reportado estadísticamente en la India⁽¹⁹⁾ en las clasificaciones de grado 2 y 3; 22 % y 26 %, respectivamente; y en la clasificación de Wagner grado 4 en un 34 %, más representativo que en lo reportado en Venezuela y Sudáfrica.

Por otra parte, Fabelo Martínez, *et al*⁽¹¹⁾ asevera que en el tratamiento mixto con el Heberprot-P® y el ozono la respuesta de granulación fue favorable en el grupo de pacientes atendidos entre 2 y 4 semanas (55,6 %). En cuanto a reintervenciones quirúrgicas de este mismo estudio⁽¹¹⁾, el 11,8 % de los pacientes tratados con el Heberprot-P® las necesitó, el 24,2 % de los pacientes con la terapia de ozono fueron tratados, sin embargo, los pacientes que recibieron la terapia mixta fue de un 6,1 %. Estos resultados fueron similares con la investigación de los presentes autores, se observó que con la fusión de las dos terapias solo necesitó reintervención quirúrgica el 3,04% de los pacientes tratados y que existió una rápida respuesta de granulación (23,96 %) respecto a los otros dos tratamientos independientes.

Jaroslaw Pasek⁽²⁰⁾ describe el uso de la ozonoterapia para el tratamiento de heridas crónicas de pie diabético, donde obtuvo efectos beneficiosos tras su aplicación, como: la disminución del dolor, la aceleración en los tiempos de granulación de los tejidos, la disminución de la estadía hospitalaria, así como el control de los parámetros indicativos de procesos infecciosos.

Los porcentajes de respuestas favorables al tratamiento en los pacientes que recibieron ambas terapias (Heberprot-P® y ozono) destacó las ventajas que se obtienen al combinarlas. Se encontró en la bibliografía revisada otro trabajo que demuestra un efecto sinérgico muy significativo del Heberprot-P® cuando se utiliza en conjunto con la ozonoterapia, se demuestra que es eficaz y más económico que los tratamientos convencionales; ambos aceleran el proceso de cicatrización de las lesiones, reducen la estadía hospitalaria y el riesgo de amputación de las extremidades.⁽²¹⁾

Los resultados investigativos de este estudio responden al proyecto que comenzó su investigación en el año 2022 hasta marzo de 2024 en la que se unieron dos Programas de Gobiernos rectorados por el Ministerio Popular para la Salud (MPPS). El Programa de Ozono el Programa Buen Vivir para el Diabético (PBVD) fue firmado en el marco legal de acuerdo bilateral Cuba-Venezuela.



CONCLUSIONES

Existe una sinergia en el manejo del paciente con úlcera de pie diabético con las terapias del Heberprot-P® y el ozono. La combinación de ambos tratamientos mostró ser efectivos en la calidad de vida del paciente; disminuyó considerablemente las intervenciones quirúrgicas, la frecuencia de asistencia a las curas, y el factor de riesgo de una amputación; tales fundamentos confirman y justifica la aplicación del ozono como terapia coadyuvante en el manejo del pie diabético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Las diez causas principales de defunción. OMS; 2024 [consultado 28 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Magliano DJ, Boyko EJ; Comité científico del Atlas de Diabetes de la FID, 10.^a edición. ATLAS DE DIABETES DE LA FID [Internet]. 10.^a edición. Bruselas: Federación Internacional de Diabetes; 2021. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.goog/books/NBK581934/?xtr_sl=en&xtr_tl=es&xtr_hl=es&xtr_pto=tc
3. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res* [Internet]. 2020 [citado 18 Dic 2024]; 13(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00383-2>
4. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). República Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2016 [Internet]. 2017 [consultado 8 Abr 2022]. Disponible en: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/centros/textos_completos/ANUARIO_MORTALIDAD_2016.pdf
5. Orellano P, Sánchez L, Introini L, Torre W, Torres Negrerira M, Cabrera M, et al. Costos directos en el tratamiento del pie diabético Unidad de Pie Diabético. Hospital de Clínicas. Universidad de la República. Rev Méd Uruguay [Internet]. 2023 [citado 18 Dic 2024]; 39(4):e202. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902023000401202&script=sci_arttext
6. Dean Barbosa Marqués A, Soles da Silva MM, Magalhaes Moreira TM. Association between hospitalization due to diabetes mellitus and diabetic foot amputation. *Rev Enferm. glob.* [Internet]. 2018 [citado Ene 2025]; 17(51). DOI: <https://dx.doi.org/10.6018/eglobal.17.3.286181>
7. González Cedeño M, Alfonseca Guerra M, Hernández Rodríguez M. Enfoque social del manejo de pie diabético desde la atención primaria de salud. *Rev Hum Méd* [Internet]. 2022 [citado 5 Ene 2025]; 22(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202022000200421
8. Castillo Deprés S, Geoffrey Mothabeng T, Ledwaba L, Ngcobo TK, Singh N, Baldomero Hernández JE, et al. Heberprot-P en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2022 Sep [citado 22 Ene 2025]; 51(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572022000300028&lng=es



9. Berlanga-Acosta J, García-Ojalvo A, Guillén-Nieto G, Ayala-Avila M. Endogenous biological drivers in diabetic lower limb wounds recurrence: hypothetical reflections. *Inter J Molecular Scien* [Internet]. 2023 [citado 28 Ene 2025]; 24(12). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241210170>
10. Pasek, S Szajkowski, G Cieślar. Effect of Treatment of Neuropathic and Ischemic Diabetic Foot Ulcers with the Use of Local Ozone Therapy Procedures—An Observational Single Center Clin Pract [Internet]. 2024 [citado 28 Ene 2025]; 14(5):2139-2150. DOI: <https://doi.org/10.3390/clinpract14050169>
11. Fabelo Martínez A, Figueroa Martínez A, Valdés Pérez C, Pérez Leonard D, Álvarez López A. Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* [Internet]. 2019 [citado 8 Dic 2024]; 20(1):e378. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372019000100003
12. García Herrera AL, García Moliner AL, Castaneiras Jorge E, Febles Sanabria R. Efectividad de diferentes métodos de planimetría aritmética para la mensuración de úlceras del pie diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* [Internet] 2023 [citado 14 Jun 2024]; 24(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372023000100005
13. Escobar Amarales Y, Torres Romo UR, Escalante Padrón O, Fernández Franch N, Ibarra Viena I, Miranda Rodríguez E. El Heberprot-P® en el tratamiento de úlceras del pie diabético. *AMC* [Internet]. 2014 [citado 8 Sep 2024]; 18(3):297-308. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000300005
14. Verdaguer Pérez L, Muguerza Silva JL, Ayala Lafargue D, Bertrán Bahades J, Estrada Ladoy L. Experiencias en el tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. *Medisan* [Internet]. 2017 [citado 9 Mayo 2024]; 21(8):993-999. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000800005
15. Miranda Pedroso R, González Tapia M, Monzón Tamargo MJ, Pozo Pozo D. Uso del Heberprot-P 75 en paciente con Pie diabético Grado 3. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2019 [citado 8 Sep 2024]; 23(2):351-5. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942019000200351
16. Texeira Costa WJ, Abreu LC. Prevalence of diabetic foot and its risk factors in the State of Espírito Santo, Brazil. *Rev J Hum Grow Develop* [Internet]. 2024 [citado 8 Ene 2025];33(1). DOI: <https://doi.org/10.36311/jhgd.v33.14295>
17. Silva Pupo M, González Moya IA, Valenciano García Y, González Cedeño M. Evolución de lesiones complejas en el pie diabético con uso de Heberprot-P®. *AMC* [Internet]. 2015 [citado 18 Ene 2025]; 19(4) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000400007
18. Turner Maxime J, Van Vuuren S, Leigh-de Rapper S. Analysing patient factors and treatment impact on diabetic foot ulcers in South Africa. *Rev South Afr J Sci* [Internet]. 2024 [citado 8 Ene 2025]; 120(3/4):16301. DOI: <https://doi.org/10.17159/sajs.2024/16301>
19. Mehraj M, Shah I. A review of Wagner classification and current concepts in management of diabetic foot. *Rev Inter J Orthop Sci* [Internet]. 2018. [citado 8 Ene 2025]; 4(1):933-935. Disponible en: <https://www.orthopaper.com/archives/2018/vol4issue1/PartN/4-1-111-634.pdf>
20. Jaroslaw P, Szajkowski S, Cieslar G. Effect of Treatment of Neuropathic and Ischemic Diabetic Foot Ulcers with the Use of Local



Ozone Therapy Procedures-An Observational Single Center Study. Rev Clin Pract. [Internet]. 2024 [citado 28 Ene 2025]; 14(5):2139-2150. DOI: <https://doi.org/10.3390/clinpract14050169>

21.Oliveira Martines LO, Vieira da Silva Neto P, Vanina Ortiz J. Heberprot-P® and ozone therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a bibliographic review. RSD [Internet]. 2021 [citado 28 Ene 2025]; 10(15). DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22952>

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

Tatiana González Estévez: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, validación, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Aymara Laugart Wilson: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, validación, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Daylin Elizabeth González García: curación de datos, análisis formal, validación, metodología, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Hansel Frómeta Hernández: investigación, validación, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Juliana Yasmin Pacheco Godoy: validación, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Financiación:

Este proyecto de investigación es financiado por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) de la República de Cuba, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y el Ministerio Popular para la Salud (MPPS) de la República Bolivariana de Venezuela.

