



Evaluación económica del uso de factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (FCErh) en población mexicana con pie diabético en el Sector Salud

María del Rocío Acosta-Reyes,* Alfonso López,** Orlando Álvarez,**
Ana María González,*** Gustavo Acosta Altamirano*

RESUMEN

Introducción. Una de las complicaciones crónicas de mayor costo económico es la atención de pacientes con úlcera de pie diabético (UPD), cuya prevalencia es de 15 a 20% del total de los casos de diabetes. Se estima que 20% de ellos serán amputados; 85% de estos casos serán sometidos a una amputación contralateral en los siguientes cinco años. **Objetivo.** Determinar la factibilidad de utilizar el factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (FCErh) en el tratamiento del paciente con úlcera de pie diabético (UPD) estadio 3 o 4 de Wagner comparado con el tratamiento estándar utilizado en el Sector Salud de México. **Material y métodos.** Se realizó una evaluación económica de tipo costo-utilidad y costo-efectividad mediante un modelo de Markov. El horizonte temporal fue de un año con ciclos bimestrales. **Resultados.** El análisis de sensibilidad tipo determinístico en las variables costo y eficacia del FCErh y el costo de tratamiento anual del paciente con UPD en ambos procedimientos, demuestra que la terapia estándar tiene un mayor gasto para el Sector Salud. En cuanto a la efectividad, los pacientes tratados con FCErh tienen 1.58 meses de vida ajustados con calidad de vida más que aquéllos tratados con la terapia estándar. El análisis mostró que en el grupo que utilizó FCErh se reducen las amputaciones en 11.8% a lo largo del periodo analizado.

Palabras clave: Pie diabético, factor de crecimiento epidérmico recombinante humano, úlcera de pie diabético.

ABSTRACT

Introduction. One of the chronic complications of greater economic cost is the care of patients with diabetic foot, whose prevalence is 15 to 20% of all patients with this metabolic disorder. An estimated 20% of them are amputees further 50% of these cases will undergo contralateral amputation within 5 years. **Objective.** Determine the feasibility of using the epidermal growth factor recombinant human in the treatment of patients with diabetic foot stage 3 or 4 of Wagner compared with standard treatment used in the health sector of México. **Material and methods.** An economic evaluation was performed, cost-utility and cost-effectiveness through a Markov model. The time horizon was one year with bimonthly cycles. **Results.** The deterministic sensitivity analysis on the variables: Cost and Effectiveness FCErh, the annual cost of treatment of patients with diabetic foot ulcer with standard therapy results in greater expense to the health sector. In terms of effectiveness: the patient treated with 1.58 months FCErh adjusted life with quality of life than those treated with standard therapy. Analysis showed that the group using FCErh amputations are reduced by 11.8 % over the period analyzed.

Key words: Diabetic foot, human recombinant factor epidermal Growth, diabetic foot ulcer.

INTRODUCCIÓN

La diabetes se está convirtiendo rápidamente en la epidemia del siglo XXI y es un reto de salud global. La Orga-

nización Mundial de la Salud (OMS) estima que a nivel mundial, de 1995 a la fecha, casi se ha triplicado el número de personas que viven con diabetes; de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México son los países con mayor número de diabéticos.¹⁻³

De acuerdo con datos de ENSANUT 2012, del total de la población de adultos en México, 9.17% reportó tener

* Clínica de Inmunodiagnóstico.

** División de Investigación Clínica y Desarrollo Biotecnológico Alvaris Pharma.

*** Escuela de Enfermería, Hospital Juárez de México.

un diagnóstico previo de diabetes por un médico, lo que equivale a 6.4 millones de personas.⁴ En México es la primera causa específica de muerte y la quinta de demanda de consulta. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es el primer motivo de consulta en Medicina Familiar y el segundo motivo de demanda en Consulta de Especialidades, ya que dentro de sus complicaciones evolutivas figuran como las más importantes la nefropatía, la retinopatía diabética y la ulceración o infección del pie; el promedio de hospitalización en estos pacientes es de 7.8 días; sin embargo, para úlcera por pie diabético (UPD) puede alcanzar hasta 30 días.⁵⁻⁷

UPD

La OMS define al 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.^{8,9} Esta complicación crónica de la diabetes mellitus puede mutilar al paciente, ocasionar la muerte, incapacidad temporal o definitiva; por su evolución prolongada representa un alto costo en su tratamiento.^{10,11}

Su incidencia es de 1 a 4% anual y su prevalencia de 5 a 10%. Se considera que 15% de los diabéticos padecerán UPD en algún momento de su vida y en 85% de los casos será necesaria la amputación.^{9,10}

La UPD en México genera 20% del gasto total destinado a pacientes con diabetes, es causa de incapacidad laboral, generando un gasto muy alto para las instituciones de salud con seguridad social como el IMSS y el Instituto de Seguridad Social para Trabajadores del Estado (ISSSTE), causando pérdidas de hasta 55% de años de vida productiva.^{14,15} Este padecimiento puede ser controlado en sus etapas iniciales con el tratamiento conservador, que es eficaz en la prevención de infecciones y amputaciones; sin embargo, cuando se encuentra en estadios más avanzados como Wagner 3, 4 o 5, el tratamiento estándar no es tan eficaz y la probabilidad de infecciones, ingresos al hospital y amputaciones es muy alto, lo que da como resultado un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes.¹¹ Actualmente se dispone del FCErh, es un medicamento biotecnológico indicado en los casos complicados de pie diabético grado 3 o 4 de Wagner, que permite evitar el riesgo de infecciones por el alto porcentaje de epitelización completa que se logra en un periodo máximo de ocho semanas con baja tasa de recidivas, comparado con el tratamiento estándar.¹³ El FCErh reduce las amputaciones, hospitalizaciones y mejora la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo recursos, costos en los servicios de atención médica institucionales, así como disminución

de los costos de incapacidad temporal o permanente por amputación, recupera la calidad de vida del paciente con UPD, incluso permite reasignar recursos de forma más eficiente a gastos directos. Actualmente el FCErh es una molécula específica indicada para estimular a los queratinocitos y sostener la cicatrización de heridas en úlceras complejas de estadios avanzados de los miembros inferiores de pacientes diabéticos.

El presente estudio se realizó para determinar si el uso de FCErh es una alternativa económicamente eficiente en el tratamiento de pie diabético grado 3 o 4 de Wagner.^{17,29}

El FCErh fue aislado por primera vez a partir de las glándulas salivales del ratón, por Stanley y Cohen en 1962, a quien se le otorgó el Premio Nobel en Medicina en 1986, quien además compartió con Rita Levi Montalcini.²⁸ El FCErh es un novedoso medicamento de origen biotecnológico producido por ingeniería genética. El FCErh es un péptido de 53 aminoácidos con actividad estimulante en el epitelio corneal, células endoteliales y de fibroblastos, aumentando la síntesis proteica y de los glucosaminoglicanos. Se han identificado otras moléculas parecidas al FCErh que son codificadas por diferentes genes; sin embargo, el FCErh destaca por sus características: tener una alta afinidad al receptor del FCErh y un efecto mitógeno potente. Actualmente está indicado para estimular y sostener la cicatrización de heridas y úlceras complejas en estadios terminales de los miembros inferiores de pacientes diabéticos. El FCErh está diseñado para las úlceras profundas y complejas, recalcitrantes a la cicatrización, por lo que su estimulación es esencial y los mecanismos que inducen la granulación y reepitelización acelerada en dichas úlceras se realiza a través de la quimiotaxis, la estimulación en la proliferación de fibroblastos y queratinocitos, la formación de matriz extracelular y la angiogénesis, permitiendo la formación de un tejido de granulación reparador de la lesión.

El FCErh (Heberprot-P®) se administra a la dosis recomendada de 0.075 mg diluido en 5 mL de agua en infiltración perilesional e intralesional, con una frecuencia de tres veces a la semana hasta un máximo de ocho semanas, siempre unido al cuidado adecuado de la UPD, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y a las curaciones sistemáticas. Se debe realizar el diagnóstico y el tratamiento precoz y adecuado de la sepsis de la úlcera previo al uso del FCErh.¹⁴

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el presente estudio se utilizó el modelo de Markov con enfoque bayesiano²⁷ que incluyó probabilidades de transición, costos de los estados de salud y utilidad de los



costos de salud. El horizonte temporal fue de un año con ciclos bimestrales. La fuente de información para el modelo se obtuvo de la literatura a través de la revisión sistemática para determinar la eficacia y las probabilidades de transición del modelo. La información de costos fue obtenida de estudios mexicanos^{5,6} y de la literatura internacional,²⁹ ajustada por un panel de expertos realizado con el método Delphi con tres diferentes rondas.

Para determinar la robustez del modelo se realizó un análisis de sensibilidad tipo determinístico en las variables, costo del FCErh y eficacia del mismo a través de un análisis de Tornado.

Además, se realizó un análisis tipo escenario, en el que se consideró que debido a que algunas instituciones del Sector Salud tienen como objetivo la seguridad social, debería ser incluido el costo por pérdida de productividad, con el gasto por incapacidad.

La fuente de información para el patrón de uso de recursos utilizados para la atención de los pacientes con pie diabético, proviene de la literatura y está validado. En el cuadro 1 se muestran los resultados del ensayo clínico utilizado como fuente para el desarrollo del modelo de Markov, en la primera fila se tiene el número de pacientes tanto en la terapia estándar como en la terapia con FCErh, en la segunda fila se muestra el número de pacientes que

lograron la epitelización con cada una de las alternativas a las ocho semanas y al año de seguimiento, con estos datos se calculó el porcentaje de pacientes epitelizados por alternativa.

Asimismo, se observa el número de pacientes amputados por alternativa de tratamiento al año de seguimiento, con lo que se calcula el porcentaje de pacientes amputados. En el caso del porcentaje de pacientes que fallecen al final del año de seguimiento, se utilizó el dato general de mortalidad en el ensayo 4.02% a los 12 meses de seguimiento, por lo que el porcentaje de pacientes con úlcera activa para cada uno de los periodos es el complemento para cumplir con el enfoque.

Se calcularon los costos de tratamiento para los pacientes con úlcera activa y úlcera epitelizada, la información base se obtuvo de la Guía de Práctica Clínica para el Pie Diabético en el primer nivel de atención.^{5,25} El costo de la amputación fue tomado de un artículo publicado por Ruiz en 2002 sobre el impacto médico y económico de la amputación.²⁵ La información de costos está basada en pesos de 2001, por lo que se transformaron a pesos de 2011 utilizando el índice de precios al consumidor. Se presenta el costo de atención de pacientes con úlcera activa estimado para el modelo (base, mínimo y máximo), a través del análisis de sensibilidad.

Cuadro 1. Efectividad de FCErh a ocho y 52 semanas.

	Ocho semanas		52 semanas	
	FCErh	Estándar	FCErh	Estándar
N	53	48	53	48
Epitelización (%)	46(86.79)	28(58.33)	40 (75.47)	25(52.08)
Amputación (%)	-	-	7 (13.21)	12(25.00)

Fuente: Fernández (2009).³⁰

Cuadro 2. Resultados escenario base.

Estrategia	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Inc C/E (ICER)
Meses ajustados por calidad de vida						
FCErh	128,345	-	6.68	-	19,223	-
Estándar	161,470	33,127	5.09	158	31,723	Dominada
Porcentaje de epitelización						
FCErh	128,345	-	75.46	-	1,701	-
Estándar	161,470	33,127	52.08	23,27	3,100	Dominada
Porcentaje de amputaciones evitadas						
FCErh	128,345	-	86.8	-	1,479	-
Estándar	161,470	33,127	75	11.80	2,153	Dominada

Cuadro 3. Análisis de sensibilidad en efectividad de FCErh.

Efectividad FCErh	Estrategia	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Inc C/E (ICER)
(-5%)	FCErh	136,570	-	6.68		20,445	
	Estándar	161,470	24,901	5.09	(-1.58)	31,723	Dominada
(-3%)	FCErh	133,279	-	6.68		19,952	
	Estándar	161,470	28,191	5.09	(-1.58)	31,723	Dominada
(-0%)	FCErh	128,34	-	6.68		19,213	
	Estándar	161,470	33,127	5.09	(-1.58)	31,723	Dominada
3 %	FCErh	123,407	-	6.68		18,474	
	Estándar	161,470	38,064	5.09	(-1.58)	31,723	Dominada
5 %	FCErh	120,116	-	86.79		1,384	
	Estándar	161,470	41,354	75.01	11.80	2,153	Dominada

RESULTADOS

Los resultados se muestran con las tres variables seleccionadas; tiempo de vida ajustada por calidad, porcentaje de epitización y porcentaje de amputaciones evitadas (Cuadro 2).

De forma independiente a la medida de efectividad analizada, el costo de tratamiento del paciente con pie diabético para cada una de las alternativas en comparación es el mismo, por lo que el tratamiento anual de un paciente con la terapia estándar resulta en mayor gasto para el sector salud por más de 33 mil pesos (Cuadro 3).

En cuanto a la efectividad, los pacientes tratados con FCErh tienen -1.58 meses de vida ajustados con calidad de vida más que aquellos tratados con la terapia estándar (en un horizonte de un año).

En cuanto al porcentaje de pacientes epitizados el tratamiento de pacientes con FCErh implica 23.37% más de pacientes epitizados, mientras que con las amputaciones el análisis mostró que en el grupo que utilizó FCErh se reducen 11.8% a lo largo del periodo analizado.

En resumen, de forma independiente a la medida de efectividad utilizada, el FCErh es la alternativa de tratamiento que les otorga mayores beneficios a los pacientes.

Otra forma de evaluar los resultados es determinar el costo por unidad de éxito basados en la fórmula de costo-efectividad promedio. Como consecuencia del menor costo esperado y la mayor efectividad el FCErh es la alternativa de tratamiento con menor costo por unidad de éxito, es decir, la que ofrece menor costo con una diferencia de más de 12 mil MXN por mes ajustado por calidad de vida,

mientras que cada punto porcentual de epitización con FCErh tiene una reducción en el costo de mil MXN comparado con la terapia estándar.

Finalmente el costo por amputación evitada al utilizar FCErh es de 1,479 MXN comparada con el costo del tratamiento estándar, 2,153 MXN, es decir, al Sector Salud le cuesta menos evitar una amputación con FCErh que con el tratamiento estándar.

El análisis de sensibilidad considerando la pérdida de productividad mostró que tanto la efectividad de las alternativas de tratamiento, como la efectividad incremental no sufren ningún cambio. En cuanto al costo-efectividad promedio se incrementa para ambas alternativas, pero FCErh sigue siendo por mucho el que proporciona el menor costo por unidad de éxito y continúa siendo la alternativa dominante.

En este tipo de análisis de sensibilidad (Figura 1) se incluye un mayor número de variables para determinar cuál de éstas tiene mayor impacto sobre los resultados del modelo. En el presente ejercicio se incluyeron todas las variables de costos que alimentan al modelo, agrupadas en cuatro grandes grupos: costo de medicamentos, úlcera activa, amputación y úlcera epitizada.

Si se considera que en el Sector Salud tienen como parte del objetivo la seguridad social, se incluyó el costo de las incapacidades como parte del costo de atención de la UPD, los resultados de la inclusión de esta variable no modifican las conclusiones y el FCErh incrementó de forma significativa el ahorro de recursos en 25% respecto al escenario base, por lo que es razonable asumir que al considerar una perspectiva social, dada la efectividad de FCErh y los mejores resultados en cantidad y calidad de vida para los



pacientes, las conclusiones del escenario base no se modificarían y FCErh se muestra como una alternativa altamente ahorradora de recursos para el proveedor público de servicios médicos de salud y la sociedad, para el tratamiento de pacientes con úlcera activa de acuerdo con la clasificación de Wagner 3 o 4.

El análisis de impacto presupuestal (Cuadro 4) en el escenario institucional con un horizonte temporal de un año, muestra una reducción del gasto de 3.3 mil millones de pesos con ganancia de 16.9 mil años de vida ajustados por calidad en la población afectada.

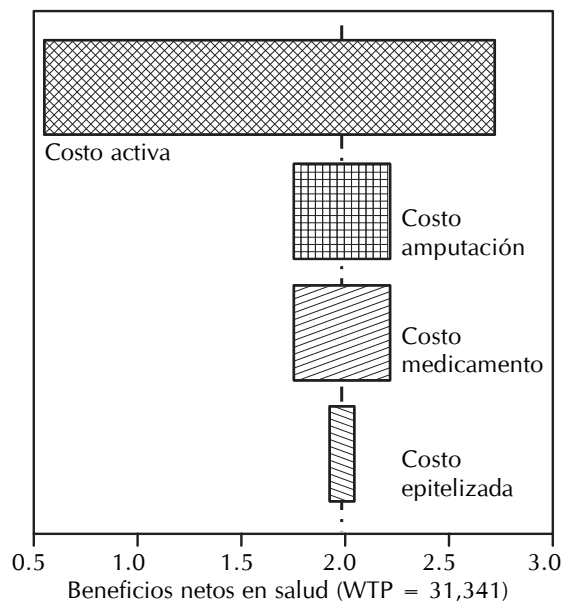


Figura 1. Resultados análisis de Tornado.

CONCLUSIONES

Si se considera el costo de la terapia estándar inicial utilizada para el tratamiento del pie diabético, el FCErh tiene mayor costo; sin embargo, los pacientes tienen mejores resultados en la eficacia clínica, lo cual se refleja en menor utilización de recursos con FCErh para el tratamiento de úlcera activa y reducción de las amputaciones. Por lo que al final el costo total esperado por paciente con UPD grado 3 o 4 de Wagner es más bajo que el tratamiento estándar, por lo que se desprenden las siguientes consideraciones:

- FCErh es una alternativa de tratamiento con un costo esperado menor en 33,127 MXN comparado con el tratamiento habitual en pacientes con pie diabético grado 3 o 4 de Wagner.
- FCErh es la alternativa de tratamiento más efectiva, ya que está asociada con mayor sobrevivencia ajustada por calidad de vida [1.58 Modelo de valuación de archivos financieros (MVAC)], mayor porcentaje de pacientes con epitelización (23.37%) y reduce el porcentaje de pacientes que deben ser amputados a causa de la enfermedad en 11.8%.
- FCErh por tener menor razón de costo-efectividad promedio es la alternativa de tratamiento con menor costo por unidad de éxito (epitelización, tiempo de vida ajustado por calidad y prevención de amputaciones).
- FCErh en el análisis incremental demostró ser una alternativa dominante por ser más económica y más efectiva que el tratamiento estándar de forma independiente al resultado seleccionado, por lo que es una alternativa recomendada para el tratamiento de pacientes con pie diabético grado 3 o 4 de Wagner.

Cuadro 4. Análisis de impacto presupuestal.

Alternativas analizadas	FCErh	Habitual
Cobertura ^a		46,824,432
Población mayor de 18 años ^b		30,345,722
Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (7%) ^c		2,124,201
Prevalencia de UPD (7.5%) ^d		159,315
Proporción de pacientes con UPD Wagner 4 o 5 (64%) ^e		101,962
Costo esperado a un año de seguimiento (estudio de FM)	\$128,343	\$161,470
Costo esperado con el tratamiento de la población prevalente a un año	\$13,086,029,856	\$16,463,758,336
Ahorro esperado con el uso de FCErh en una población de 50 millones	\$3,377,728,480	
Meses de vida ajustados por calidad de vida en un año/paciente	7	5
Meses de vida ajustados por calidad de vida en un año/población	713,731	509,808
Años de vida ajustados por calidad de vida ganados en la población	59,478	42,484
Ganancia de años de vida ajustados por calidad de vida	16,994	

^a Fuente: Portal del IMSS, abril 2011. ^b (0.648074525884841). Fuente: proyección de la población a mitad de año del CONAPO para 2011.

^c ENSANUT 2006. ^d Referencias: Martínez de Jesús (2007), ⁴ Melendez y cols. (2009), ⁶ Arboleya-Casanova y col. (2008). ⁹ Referencia: Alcántara y cols. (1999). ¹⁰

- El análisis de impacto presupuestal para el escenario institucional y horizonte temporal de un año muestra una reducción en el gasto de 3.3 mil millones de pesos con una ganancia de más de 16.9 mil años de vida ajustados por calidad de vida.
- Producto del análisis de impacto presupuestal se tiene que el ahorro obtenido mediante la utilización del FCErh para la atención de pacientes con UPD Wagner 4 o 5, representa 0.77% del gasto público total en salud y 1.24% del gasto institucional.

En lo que corresponde al análisis de costo-efectividad incremental, el tratamiento estándar es de forma continua una alternativa dominada a lo largo del presente análisis, por tanto FCErh es la alternativa recomendada de acuerdo con criterios terapéuticos y ha sido utilizado en pacientes seleccionados de la clínica de heridas del Hospital Juárez de México demostrando su seguridad.

ABREVIATURAS

- **C/E:** costo/efectividad.
- **ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.
- **ICER:** razón de costo-efectividad incremental.
- **IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social.
- **ISSSTE:** Instituto de Seguridad Social para Trabajadores del Estado.
- **MVAC:** modelo de valuación de archivos financieros.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.

REFERENCIAS

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414-31.
- Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota Descriptiva No.312. OMS; 2012. Consultado diciembre 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.
- Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Franco-Núñez A, Villalpando S, Cuevas-Nasu L, Gutiérrez JP, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012: diseño y cobertura. *Sal Pub Mex* 2013; 55(Supl. 2): S332-S340.
- Martínez de Jesús FR. Síndrome de pie diabético. Cirugía en el paciente geriátrico. Cap. 44. Ed. Alfi; 2007; 581-92.
- Diario Oficial de la Federación, Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica para 2011. Instituto Mexicano del Seguro Social. DOF, México, D.F. 14 de junio 2011.
- Melendez G, et al. Cost of type 2 diabetes complications in Mexico. *Value in Health* 2009; 12(7): 546-52.
- Castro G, Liceaga G, Arriola A, Calleja JM, Alejandro Espejel, et al. Guía Clínica Basada en evidencia para el manejo del pie diabético. *Med Int Mex* 2009; 25: 481-526.
- Prompers L, et al. Optimal Organization of Health Care in Diabetic Foot Disease: Introduction to the Eurodiale Study. *Int J Low Extrem Wounds* 2007; 6(1): 11-7.
- Arbolea-Casanova H, Morales-Andrade E. Epidemiología del pie diabético: base de datos de la CONAMED. *Revista CONAMED* 2008; 15-23.
- Alcántara W, et al. Prevalencia y Riesgo de Amputación en Pacientes con Pie Diabético. *Anales de Facultad de Medicina* 1999; 60: 160.
- Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1990; 265: 7709-12.
- Berlanga AC. Heberprot-P: Antecedentes experimentales y bases farmacológicas. *Biotecnología Aplicada* 2010; 27: 81-7.
- Velázquez W. Impacto del Heberprot-P en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *Biotecnología Aplicada* 2010; 27: 129-35.
- Álvarez VS, et al. Guía de Práctica Clínica de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Pie Diabético en el primer nivel de atención. México. CENETEC 2008.
- Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G. Calcular los costes del pie diabético. *Diabetes Voice* 2005: 508-10.
- Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J* 2011; 8: 612-20.
- Carpenter J, Cohen S. Epidermal Growth Factor Graham. *J Biol Chem* 1990; 265(14): 7709-12.
- BANXICO. Mercado cambiario (tipos de cambio). Consultado el 9 de noviembre 2011. Disponible en: <http://www.banxico.org.mx/portal-mercado-cambiario/index.html>.
- INEGI. Calculadora de inflación. Consultado el 9 de noviembre 2011. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/indiceprecios/CalculadoraInflacion.aspx>.
- Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. Consejo de Salubridad General e Instituto Nacional de Salud Pública. México 2008.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión 2010-2011. Consultado el 15 de noviembre 2011. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/estadisticas/financieras/Pages/InformeEjecutivo20102011.aspx>
- Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Sistema de Cuentas en Salud a Nivel Federal y Estatal (SICUENTAS), México 2011.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Informe de labores 2010-2011 y programa de actividades. 1a Ed. 2011, México, D.F.



24. Consejo de Salubridad General. Prevención, diagnóstico y tratamiento del Pie Diabético en el primer nivel de atención. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: SSA-005-08.
25. Ruiz Martínez F, Madrigal Gutiérrez R, Reyes-Gallardo A, et al. El impacto médico y económico de la amputación temprana vs. tardía de la extremidad inferior severamente lesionada. *Rev Mex Ortop Traum* 2002; 16(3): 135-44.
26. Rodríguez PM, et al. Epidemiología, repercusión socio-sanitaria y etiopatogenia de las úlceras vasculares. *Angiología* 2003; 55: 265.
27. Terres RC, et al. Modelo de Markov: Una herramienta útil, para el análisis farmacoeconómico. *Pharmacoeconomics Spanish. Research Articles* 2006; 3(Suppl. 2): 71-8.
28. Epidermal Growth Factor Graham Carpenter and Stanley Cohen. *J Biol Chem* 1990; 265(14): 7709-12.
29. Fernández-Montequín JI, Infante Cristiá E, Valenzuela-Silva C, et al. Intralesional injections of Citoprot-P® (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J* 2007; 4: 333-43.
30. Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, González Díaz O, Savigne W, Sancho-Soutelo N, et al. Intralesional Injections of recombinant human Epidermal factor promote granulation and healing in advance diabetic foot ulcers: multicenter, randomized, placebo, controlled, double blind study. *Int Wound J* 2009; 6: 432-43.
31. Frykberg GR, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline. For the American College of Foot and Ankle Surgeons and the American College of Foot and Ankle Orthopedics and Medicine. *J Foot Ankle Surg* 2000; 39: s6-s7.
32. Boulton AJ. The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; s2-s5.

Solicitud de sobretiros:

María del Rocío Acosta-Reyes

Clínica de Inmunodiagnóstico

Tuxpan, Núm. 2-504

Col. Roma

Correo electrónico: chiac_00@hotmail.com,

angofa85@hotmail.com,

direccionmedica@grupoalvartis.com