



**FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICOS Y SOCIALES ASOCIADOS CON
AMPUTACIÓN NO TRAUMÁTICA DE MIEMBROS INFERIORES EN
PERSONAS CON DIABETES INGRESADAS PARA MANEJO DE ISQUEMIA
CRÍTICA EN UNA INSTITUCIÓN HOSPITALARIA DE TERCER NIVEL DE
ATENCIÓN
EN GUADALAJARA DE BUGA
ENTRE 2014 – 19**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
JHON JAIRO BERRÍO CAICEDO**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**

SANTIAGO DE CALI, COLOMBIA OCTUBRE DE 2020

FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICOS Y SOCIALES ASOCIADOS CON

AMPUTACIÓN NO TRAUMÁTICA DE MIEMBROS INFERIORES EN

PERSONAS CON DIABETES INGRESADAS PARA MANEJO DE ISQUEMIA

CRÍTICA EN INSTITUCIÓN HOSPITALARIA DE TERCER NIVEL DE

ATENCIÓN

EN GUADALAJARA DE BUGA

ENTRE 2014 – 2019

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

JHON JAIRO BERRÍO CAICEDO

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR AL

TÍTULO DE:

MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

DIRECTOR:

HERNEY ANDRÉS GARCÍA PERDOMO MD, MSc, EdD, PhD.

UNIVERSIDAD DEL VALLE

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

SANTIAGO DE CALI, COLOMBIA

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
INDICE DE ABREVIATURAS	8
RESUMEN	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	12
2. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE.	14
2.1 MARCO TEÓRICO	14
2.1.1 Descripción de la Diabetes	15
2.1.2 Generalidades en pie diabético	16
2.1.3 Aterosclerosis en diabéticos	17
2.1.4 Neuropatía diabética y pie de Charcot	19
2.1.5 Infección en pie diabético	20
2.1.6 Abordaje clínico.	22
2.1.7 Abordaje Imagenológico	23
2.1.8 Epidemiología de las amputaciones en miembros inferiores	24
2.1.9 Alprostadil etanólico en la isquemia crítica de miembros inferiores	27
2.2 ESTADO DEL ARTE	28
3. OBJETIVOS	32
3.1 Objetivo general	32
3.2 Objetivos específicos	33
4. METODOLOGÍA	33

4.1 Diseño	33
4.2 Área geográfico de estudio	33
4.3 Población y muestra	34
4.3.1 Población	34
4.3.2 Tamaño de muestra para estudios de casos y controles	35
4.3.2.1 Parámetros usados	35
4.3.3 Muestreo	36
4.4 Variables	39
4.5 Recolección de datos	41
4.5.1 búsqueda de datos	41
4.5.2 Búsqueda de controles	44
5. PLAN DE ANÁLISIS	46
5.1 Análisis descriptivo	46
5.2 Aspectos éticos	47
5.2.1 Conflicto de interés	49
5.2.2 Aprobaciones por comités de ética	51
6. RESULTADOS	52
6.1 Ocurrencia de las amputaciones en la FHSJB	52
6.1.1 Casos analizados por año	52
6.2 Características socio-demográficas de la muestra	53
6.3 Características biológicas de la muestra	54
ingresados en la investigación.	
6.4 Características clínicas y comorbilidades de muestra	56

6.5 Resultados de la variable aterosclerosis	58
6.6 Análisis de la asociación.	59
6.7 Validación de supuestos para el modelo de regresión logística	63
6.8 Modificación del efecto	64
6.9 Papel de la hipertensión arterial	65
7. DISCUSIÓN	66
7.1 Resumen de los principales hallazgos	66
7.2 Contraste con la literatura	67
7.3 Fortalezas y limitaciones del estudio	69
8. CONCLUSIONES	71
9. IMPLICACIONES	72
10. ESTUDIOS FUTUROS	73
11. REFERENCIAS	74

ÍNDICE DE TABLAS

Página

Tabla 1.	Variables del estudio.	39
Tabla 2.	Distribución de los casos. FHSJB, 2014-2019.	52
Tabla 3.	Características sociodemográficas de las personas con diabetes incluidas en la muestra	53
Tabla 4.	Características biológicas de las personas con diabetes Incluidas en la muestra.	55
Tabla 5.	Comorbilidades existentes en las personas diabéticas Incluidas en la muestra	57
Tabla 6.	Análisis bivariado de variables independientes OR, intervalos de confianza y valor p, Amputaciones no traumáticas en diabéticos, FHSJB 2014 – 2019	60
Tabla 7.	Regresión logística Modelo 1	62
Tabla 8.	Regresión logística Modelo 2	62
Tabla 9.	Regresión logística Modelo 3	63
Tabla 10.	Regresión logística Modelo 4	63
Tabla 11.	OR crudo y OR ajustado con variables modificadoras del efecto, según Mantel-Haenszel.	63
Tabla 12.	Regresión logística Modelo 5, incluye HTA	66

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Cálculo de tamaño de muestra en estudios de casos y controles	35
Figura 2. Proceso de muestreo	38

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA Asociación americana para la diabetes

AMPc	3´5´-Adenosín monofosfato cíclico
CIE	Clasificación Internacional de las Enfermedades
CIREH	Comité Institucional de revisión de ética humana UNIVALLE.
CUPS	Código único de procedimientos en salud
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
FHSJB	Fundación Hospital San José de Buga
HbA1c	Prueba de hemoglobina glicosilada.
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IPS	Instituciones prestadoras de servicios
ITB	Índice tobillo brazo
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MACE	Eventos adversos cardiovasculares mayores
mg/dl.	Miligramos por decilitros
mmol/l.	Milimoles por litro
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Razón de oportunidades
PAIS	Política de atención integral en salud
POS	Plan Obligatorio de Salud
UPC	Unidad de pago por capitación
VIF	Factor de inflación de la varianza
WIFI	Herida, isquemia e infección en el pie
RESUMEN	

Introducción: La Diabetes Mellitus es un problema de salud pública del que se espera un incremento cercano al 50% en la prevalencia mundial en los próximos 25 años. En Colombia se presenta como una de las diez primeras causas de mortalidad en hombres y mujeres.

Cada año, alrededor de 1 millón de personas con diabetes en el mundo son amputadas, en el 85% de estas amputaciones está presente una ulceración en el pie como desencadenante.

La aterosclerosis, la infección y la neuropatía, se comportan como los principales factores de riesgo biológico en una persona con diabetes para requerir una amputación no traumática en los miembros inferiores; en conjunto impiden la cicatrización. Los factores socio-demográficos específicos para un grupo poblacional, podrían tener un papel determinante en este desenlace.

Tras una amputación, las tasas de mortalidad se incrementan desde el perioperatorio, encontrando que el 70% de las personas con diabetes que han sido amputadas estarán muertas cinco años después.

Objetivo: Analizar los principales factores sociales y biológicos asociados con amputaciones no traumáticas en personas con diabetes con ulceraciones en sus miembros inferiores, con el fin de identificar enfermos con alto riesgo para amputación.

Métodos: Estudio de casos y controles con 162 personas con diabetes ingresadas por el servicio de urgencias de la Fundación Hospital San José de Buga entre 2014 – 2019, que permanecieron hospitalizados para el manejo de isquemia amenazante según el estadio IV de Fontaine. Se analizaron

condiciones biológicas y sociales que las historias clínicas realizadas en el periodo de estudio permitieron. La variable considerada para el cálculo de la muestra fue aterosclerosis, situación clínica que se conoce existe en el 80% de los amputados. Las variables seleccionadas para construir el modelo de regresión logística fueron aquellas que en el análisis bivariado generando valor p igual o superior a 0.20. En el modelo de regresión logística seleccionado se confirman la bondad de ajuste y la ausencia de colinealidad. Las interacciones entre variables fueron establecidas e interpretadas según el test de Mantel y Haenszel.

El proceso estadístico fue realizado con el programa Stata v14.

Resultados principales: Los factores de riesgo que esta investigación asocia con amputación son: aterosclerosis (Odds ratio 12.48; 4.39 – 35.29) e infección (Odds ratio 8.55; 3.03 – 23.96).

Haber recibido tratamiento con alprostadil etanólico mostró protección en el modelo general, reduciendo la oportunidad en 71% (Odds ratio 0.29; 0.11 – 0.70). El comportamiento de este tratamiento modifica su efecto en las personas con fallo renal en quienes la oportunidad de amputación se reduce en 87% (Odds ratio 0.13; 0,26 - 0.69).

La falla renal y el hábito tabáquico no generaron asociación estadística con el desenlace.

Conclusiones: Los pacientes diabéticos que en su evolución tengan úlceras en los miembros inferiores y que presenten aterosclerosis, infección local o

sistémica asociado con la ulceración son de alto riesgo para la amputación mayor o menor.

Los resultados sugieren que recibir tratamiento con alprostadil etanólico genera protección en el modelo general. La falla renal modifica su efecto incrementando su efecto protector frente a requerir amputación.

Implicaciones: Las instituciones en las que se atienden personas con diabetes deben contar con equipo interdisciplinario que permita ofrecer revascularización oportuna durante el tratamiento de la isquemia amenazante en miembros inferiores.

La infección subyacente debe siempre considerarse y ofrecer tratamiento, basado en los gérmenes más frecuentemente asociados y especialmente en cultivos; con antibiótico sistémico y desbridamientos.

Considerar mayor uso de Alprostadil, justificado por el avanzado compromiso aterosclerótico, podría reducir las tasas de amputación especialmente en pacientes con falla renal. Se requieren ensayos clínicos para comprobar este resultado.

Los principales factores de riesgo que en las personas con diabetes favorecen la aparición de ulceraciones pueden prevenirse desde el primer nivel de atención.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En la institución seleccionada para esta investigación, ingresan alrededor de cinco pacientes por mes para recibir manejo de algún grado de compromiso en miembros inferiores por ulceración, pie diabético, asociado o no con isquemia amenazante de la viabilidad tisular en la extremidad. Se realizan alrededor de 40 amputaciones, mayores y menores, por año en adultos; valor correspondiente al 9% de la totalidad de cirugías realizadas en el mismo período por ortopedia. La enfermedad asociada con mayor prevalencia es la Diabetes. Se detecta en la mayoría de los casos, control metabólico inadecuado y acceso tardío a la prestación de los servicios de salud. Aunque la política de atención integral en salud 2016 (El modelo PAIS), propone el acceso efectivo y equidad en la prestación, así como la resolución de los padecimientos en niveles primarios de atención, se percibe que la no puesta en funcionamiento de estas políticas motiva la progresión acelerada de enfermedades debilitantes (1). Las condiciones económicas desfavorables no solventadas por el estado, así como el retraso en entrega de medicamentos que no hacen parte del plan de beneficios, el pobre soporte familiar; situaciones todas consideradas en el documento Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia 2016, se aprecian involucradas en la problemática del paciente con ulceraciones por pie diabético (2).

En Colombia, según el último boletín técnico, “Estadísticas vitales” del DANE para el año 2017, dentro de las diez primeras causas de defunción, la Diabetes Mellitus alcanzó una proporción de 2,8 (Total de defunciones 115.478) y de 3,3 (Total de defunciones 97828), para hombres y mujeres respectivamente (3). Cada año, alrededor de 1 millón de personas diabéticas son amputadas, esto

significa que cada 20 segundos una amputación ocurre en el mundo como resultado de esta enfermedad metabólica (4,5). En la actualidad casi 500 millones de personas viven con diabetes en el mundo. Los países de ingresos bajos y medios como Colombia soportan el 80% de la carga de esta enfermedad (6). Según las proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030, década para la que se espera que los casos de diabetes aumenten de forma importante alcanzando los 592 millones (2,6). Aproximadamente 80% de las amputaciones relacionadas con Diabetes son precedidas por ulceración en el pie, padecimiento que genera una experiencia personal desagradable afectando también el entorno familiar y generando carga financiera para el sistema de salud y la sociedad. Los factores de riesgo conocidos para ulceración incluyen la neuropatía, que se ha establecido como la más frecuente complicación de la diabetes; además, prevenible, enfermedad arterial periférica, deformidades en el pie, rango de movimiento limitado en articulación de tobillo, zonas plantares con alta presión, traumatismos menores, ulceraciones o amputación previa y alteraciones visuales, todo esto es el doble de común en diabéticos comparados con no diabéticos y afecta al 30% de los diabéticos mayores de 40 años (7,8). Carecemos en Colombia de información acerca de las tendencias epidemiológicas regionales de la diabetes y sus complicaciones, se desconoce el aporte que cada factor de riesgo genera por sí mismo o mediante interacción en la progresión del pie diabético hasta alcanzar la amputación.

Los factores de riesgo biológicos y sociales determinados en esta investigación, fueron extraídos de las historias clínicas realizadas durante la atención

hospitalaria de los afectados por isquemia amenazante de la extremidad inferior entre los años 2014 –2019, en el ambiente clínico local que ofrece la Fundación Hospital San José de Buga, y permitirán emprender mejoramiento en el control de este padecimiento desde las etapas clínicas tempranas; también reducir la carga sanitaria nacional al ofrecer directrices que orienten el manejo interdisciplinario de forma acertada.

2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

2.1 Marco Teórico.

Desde el descubrimiento de la asociación de gangrena en el pie y diabetes hace 160 años, varias estrategias se han incorporado en el tratamiento de las úlceras en pie diabético. A pesar de los avances en el tratamiento, esta complicación continúa siendo un problema significativo para el cual las opciones de tratamiento son muy limitadas. Manejos innovadores para úlceras son desarrollados en todo el mundo, pero la evidencia en este campo es difícil de encontrar pues los estudios controlados son pocos y de pobre calidad metodológica(9).

El riesgo durante la vida de un diabético para desarrollar una úlcera en el pie es 25%, encontrándose en ellos la tríada más común de causas que interactúan en su formación: neuropatía con deformidad, trauma y enfermedad arterial. Esta última presente en más del 50% de los pacientes con ulceraciones en los pies. Lamentablemente la apreciación clínica de la neuropatía no es reportada en la mayoría de las historias clínicas de los pacientes afectados, limitando así el potencial investigativo de esta condición. La atención clínica se centra en la ulceración y en los procedimientos a facturar a partir de esta. A continuación,

describo aspectos de mayor importancia que participan en el planteamiento de esta investigación, procesos biológicos conocidos que al conjugarse facilitan el desenlace propuesto.

2.1.1 Descripción de la Diabetes.

La Diabetes es una de las más importantes enfermedades crónicas asociadas con pérdida de extremidades en todo el mundo, afecta de forma desproporcionada a los países en proceso de desarrollo donde ocurren más de 80% de las muertes relacionadas con esta enfermedad metabólica (10). Cada año más de un millón de personas sufren la pérdida de una extremidad como resultado de ser diabético, esto significa que cada 20 segundos ocurre una amputación en el mundo como resultado de esta devastadora enfermedad (5).

La Diabetes se produce cuando se presentan niveles elevados de glucosa en sangre debido a que el organismo deja de producir o no produce suficiente cantidad de la hormona Insulina, o también cuando no la logra utilizar de forma eficaz. Esta hormona producida en el páncreas permite el paso de la glucosa desde el torrente sanguíneo hasta el interior de las células donde se convertirá en energía funcional. La persistencia de glucosa en sangre genera el estado de hiperglicemia que es la principal característica de la Diabetes, genera la aparición de complicaciones discapacitantes y amenazantes para la supervivencia como las enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía, enfermedades oculares que pueden terminar en ceguera por retinopatía y amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en adultos (6,11).

Los criterios establecidos por la ADA, Asociación Americana de la Diabetes, para el diagnóstico de la diabetes:

- Glucosa en el plasma en ayuno > 126 mg/dL, no tener ingesta calórica en las últimas 8 horas.
- Glucosa en plasma > 200 mg/dL, tras dos horas de haber ingerido una carga de glucosa de 75 gramos.
- Glucosa al azar > 200mg/dL en presencia de síntomas de hiperglicemia.
- Hemoglobina glicosilada HbA1c > 6.5% equivalente a 48 mmol/L.

*Se debe cumplir al menos uno de los criterios

2.1.2 Generalidades en pie diabético

Los problemas en los pies generan más admisiones hospitalarias que cualquier otra complicación asociada con Diabetes. El riesgo durante toda la vida para presentar una ulceración en el pie es de 30% (12). Las úlceras son más comunes en hombres y en mayores de 60 años.

Cerca del 80% de las amputaciones de miembros inferiores son precedidas por una ulceración en el pie, esta puede aparecer de forma espontánea o asociada con traumatismos menores usualmente imperceptibles que en presencia de factores de riesgo pueden alcanzar un desenlace fatal.

Las tasas de mortalidad después de una amputación en miembros inferiores son altas, un cuarto de los amputados muere en los treinta primeros días post amputación y cerca de la mitad al alcanzar el primer año. Esto puede ser atribuible a que se trata de población mayor con procesos clínicos

concomitantes, particularmente falla renal, que generan fragilidad después de realizar una cirugía mayor (13).

2.1.3 Aterosclerosis en diabéticos

La enfermedad arterial periférica de los diabéticos se produce principalmente por resistencia a la insulina e hiperglicemia (14). Estas dos situaciones metabólicas condicionan el desarrollo progresivo de aterosclerosis.

En el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas en el subendotelio arterial, el incremento de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad LDL, la hiperglicemia y el estrés oxidativo producen disfunción en el endotelio cuyas células lastimadas expresan moléculas de adhesión y liberan citoquinas encargadas de atraer monocitos a esta zona endotelial; estos monocitos penetrarán el espacio subendotelial convirtiéndose en macrófagos liberadores de citoquinas.

En presencia de niveles elevados de LDL, moléculas muy aterogénicas dada la baja afinidad por su receptor, se produce su infiltración en estado químico oxidado al espacio subendotelial facilitada por su tamaño. El acúmulo de este colesterol LDL oxidado en el interior de los macrófagos conforma la aparición de las células espumosas y la aterogénesis; paralelamente los lípidos oxidados estimulan varios factores de crecimiento mediados por el endotelio produciendo la migración de células musculares de la capa media hacia la íntima donde proliferan y producen matriz extracelular generando engrosamiento y esclerosis de la íntima reduciendo de forma acumulativa la luz de los vasos sanguíneos arteriales, generando síntomas que dependen del grado de estenosis u oclusión

con la consecuente isquemia en el angiosoma comprometido, estas interacciones de los factores descritos en la formación aterosclerótica son acelerados por la Diabetes (15).

En los casos en los que coexiste la falla renal crónica, la progresión de la aterosclerosis puede ocurrir de forma silente; la ausencia de actividad física frecuente en los enfermos en terapia dialítica facilita el paso por los estadios claudicantes de la enfermedad sin ser advertido. De esta manera la presentación inicial de esta complicación será con isquemia crítica o amenazante de la viabilidad de la extremidad. Así mismo el desenlace frente a procedimientos de revascularización mostrará peores resultados en casos de baja tasa de filtración glomerular aumentando la posibilidad de amputación cuando esta es inferior a 60 ml/min per 1,73 m² (16).

Concomitantemente, el exceso de glucosa en sangre incrementa en cuatro a cinco veces el porcentaje que es metabolizado a través de la vía de los polioles, determinando la disminución en la producción de glutathione acelerando el estrés oxidativo caracterizado por la formación excesiva y la remoción insuficiente de moléculas altamente reactivas como las especies reactivas de oxígeno y las especies reactivas de nitrógeno (17).

Alrededor de dos tercios de pacientes con enfermedad arterial periférica son asintomáticos o tienen síntomas atípicos, de esta manera no pueden ser reconocidos como enfermos cardiovasculares. También aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad arterial periférica aún no han sufrido un evento cardiovascular mayor.

La forma objetiva de estudiar estos pacientes es mediante la realización de la medición del cociente entre las presiones sistólicas de una extremidad superior y la de la inferior afectada, se conoce como índice tobillo brazo; procedimiento no invasivo, reproducible y de fácil realización en consultorio. Su resultado en situación de normalidad oscila entre 0,9 y 1,4. Resultados menores de 0,8 están asociados con el estadio claudicante de la enfermedad arterial menores a 0,4 podrán presentar dolor en reposo o pérdida de tejido por necrosis tisular(18–20). En algunos pacientes con Diabetes, la insuficiencia renal u otros padecimientos que produzcan calcificación vascular las arterias tibiales en el tobillo se tornan no compresibles; esto conduce a una elevación falsa de las presiones de perfusión que a su vez incrementan el valor del índice tobillo brazo por encima de 1,4. Valores superiores a 1,4 en esta prueba, representan anormalidad asociada con mal pronóstico en los padecimientos arteriales sistémicos(20).

2.1.4 Neuropatía diabética y pie de Charcot

La neuropatía diabética es la complicación más común y debilitante de la Diabetes mellitus, puede aparecer durante la evolución de los tipos 1 y 2 de esta enfermedad.

Dentro de las más frecuentes morbilidades asociadas con neuropatía diabética está el pie de Charcot, condición caracterizada por la destrucción progresiva, osteólisis, de los huesos y las articulaciones encargados de soportar el peso del cuerpo que produce deformidad, inestabilidad, ulceraciones recurrentes y amputación.

Sus manifestaciones iniciales pueden ser silenciosas con progreso lento y con frecuencia generando síntomas inespecíficos que pueden semejar otros padecimientos, de forma que el diagnóstico de la neuropatía diabética se hace por exclusión (21,22). La neuropatía no genera ulceración de forma espontánea, es la combinación de factores ya sea extrínsecos como caminar descalzo y pisar un objeto puntiagudo o usar calzado inadecuado o intrínsecos, insensibilidad y formación de callosidades que al caminar generan la ulceración(7).

Detectar compromiso por neuropatía periférica es de mayor importancia, su presencia es el componente principal para el inicio de la ulceración, el examen clínico recomendado para este fin está orientado a determinar la pérdida de la sensibilidad protectora esto se realiza de una forma sencilla que no requiere equipo costoso.

Existen cinco exámenes clínicos cada uno con evidencia de estudios bien conducidos de tipo cohorte clínica prospectiva que son considerados útiles en el diagnóstico de esta pérdida, al menos dos de estos debe realizarse durante la exploración clínica, normalmente la prueba de monofilamento 10 g y otro. Uno o más exámenes anormales sugiere la pérdida de la sensibilidad protectora. De forma contraria, la normalidad en por lo menos dos exploraciones descartará este padecimiento(23,24).

2.1.5 Infecciones en pie diabético

La tercera situación clínica para considerar en la evolución del pie diabético hacia la amputación es la infección. De acuerdo con la Sociedad Americana de

Enfermedades Infecciosas estas infecciones pueden clasificarse como leve, moderada y severa.

Es leve cuando no hay daño en estructuras como músculo, tendón, hueso o articulaciones. El grado moderado se alcanza cuando hay compromiso de las estructuras mencionadas presentando riesgo de amputación. La infección es severa cuando además existe sepsis generalizada con desorden hemodinámico y metabólico severos (25).

La ulceración tipo mal perforante es el factor predisponente más relevante en la aparición de infección en el pie diabético, este tipo de ulceración aparece como resultado de traumatismo persistente y presión plantar repetida en el pie insensible. Tras la ruptura de la piel la infección podrá profundizarse alcanzando hueso contiguo produciendo osteomielitis(5).

Este compromiso infeccioso es principalmente polimicrobiano.

La recomendación de iniciar antibióticos, en ausencia de confirmación por cultivo, orientado por tinción gram; se basa en que los factores de virulencia secretados por las diferentes especies presentes hacen menos posible la cicatrización. Antibióticos como Amoxicilina, Metronidazol, Clindamicina y Ciprofloxacina, hacen parte de los ofrecidos inicialmente(5)(27).

Los resultados de los ensayos clínicos Eurodiale y Circulase confirman que la infección es con frecuencia la condición clínica necesaria para progresar hasta la amputación en pacientes con viabilidad de extremidad inferior amenazada, especialmente en aquellos casos también afectados por enfermedad arterial periférica, aterosclerótica. Esta coexistencia de factores triplica la posibilidad de no alcanzar cicatrización(8).

La concentración terapéutica apropiada de antibiótico en el angiosoma comprometido por infección es crucial para alcanzar el éxito del tratamiento antibiótico seleccionado, por esta razón la revascularización debe realizarse de forma paralela o anticipada(26).

2.1.6 Abordaje clínico

Durante la atención por medicina general o especializada deberá realizarse una detallada historia clínica que incluya ulceración o amputación previa en los pies, también debe incluir síntomas de neuropatía o de enfermedad arterial periférica, restricción para la visión, terapia de reemplazo renal y hábitos como fumar deben quedar registrados en la historia clínica por ser factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial y neuropatía(28,29).

Seguidamente debe realizarse una adecuada inspección del pie en un consultorio con adecuada iluminación y siempre sin calzado ni medias. Siempre que el calzado inadecuado y las deformidades en el pie son factores determinantes en el desarrollo de úlceras en el pie, los zapatos deberán siempre ser revisados estableciendo si ese tipo de calzado es el apropiado para los pies revisados.

Ejemplos de calzado inapropiado incluyen aquellos muy desgastados, muy pequeños para la talla del pie u otro tipo de alteración que resulte generando roce excesivo, eritema, ampollas o callos(24,30). Realizar examen clínico de la piel en búsqueda de lesiones interdigitales, ulceraciones o eritema anormal, callos, distrofia ungueal o paroniquia. La temperatura en la piel debe también ser explorada de forma comparativa entre los pies. Cualquier anormalidad detectada debe motivar la remisión a especialista(31). La revisión músculo esquelética

debe detectar deformidades, contracturas en artejos, hiperextensión metatarso falángicas, flexiones interfalángicas. Deformidades que sugieran la deformidad de Charcot, usualmente en tercio medio del pie, igualmente deben motivar la remisión para manejo médico especializado(32,33).

2.1.7 Abordaje imagenológico

Aunque en Colombia se considera que la arteriografía con o sin sustracción digital es el estándar de diagnóstico en modalidad de imagen para orientar el manejo de isquemia crítica o amenazante en extremidades inferiores, la tomografía arterial contrastada ha avanzado considerablemente en términos de precisión y tiempos de adquisición de imágenes en los últimos años. Las imágenes generadas con este estudio son de alta resolución de tipo tridimensional que pueden ser analizadas en múltiples planos. En un meta análisis en el que se comparó la tomografía arterial contrastada con la arteriografía con sustracción digital, se encontró que la tomografía mostraba mayor sensibilidad y especificidad en el segmento aorto-ilíaco, 95% y 96% respectivamente, en el segmento femoro-poplíteo 97% y 94% respectivamente, pero fue un poco inferior en el segmento infra poplíteo, 95% y 91% respectivamente.

En cualquiera de los dos estudios el uso de medio de contraste puede generar o empeorar algún grado de nefropatía(20)(34).

La resonancia magnética vascular comparte el potencial para generar imágenes que son comparables en calidad con la arteriografía con sustracción digital, pero sin la exposición a la radiación ionizante tampoco al medio de contraste yodado, así que la nefropatía asociada a medio de contraste es rara.

Se prefiere la resonancia potenciada con Gadolinio, esta técnica asegura adquisición más rápida de las imágenes con menos artefactos visuales. Las limitantes de esta opción diagnóstica son la necesidad de interpretación de los hallazgos por especialista vascular, la posible claustrofobia que puede generarse durante el estudio y el costo(35).

2.1.8 Epidemiología de las amputaciones en miembros inferiores

Entre los diabéticos la incidencia de todas las formas de amputaciones en miembros inferiores varía entre 46.1 a 9600 por 100000, comparado con 5.8 a 31 por 100000 en la población total. Así mismo es mayor la incidencia de las amputaciones mayores, esta oscila entre 5.6 a 600 por 100000 diabéticos y entre 3.6 a 68.4 en la población total(36). Tener una amputación en miembro inferior está asociado con baja sobrevida en el primer año tras esta cirugía con mortalidad perioperatoria entre 9 y 16% y tasas de sobrevida para el primer año entre 53 y 86%, las tasas más altas están asociadas con edad avanzada, diabetes, fallo renal, amputación supracondílea y el grado de independencia física alcanzado después de la amputación dado por el inicio y la calidad de la rehabilitación(13).

En Colombia la prevalencia de amputaciones se reporta en aumento según lo informa la recientemente publicada Guía práctica para el manejo de pie diabético complicado, este incremento tal vez responda a las inefectivas o ausentes estrategias de prevención, adherencia al tratamiento y detección temprana ofrecidas por el sistema de seguridad social más preocupado por resolver la situación en el momento crítico durante la hospitalización.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) plantean la necesidad de reducir los porcentajes de amputaciones mediante acciones como la educación de los pacientes y del equipo de Salud en la prevención del pie diabético, propone la detección temprana de lesiones, con un diagnóstico oportuno y adecuado que oriente el tratamiento integral(37).

Aunque es difícil analizar las diferencias en las tasas de amputaciones en miembros inferiores entre en sistemas de salud individuales o nacionales, Europa y Norteamérica han reportado descenso en la incidencia de amputaciones no traumáticas en las últimas décadas especialmente a expensas de amputaciones mayores y particularmente más evidente para las supracondíleas. Esto ha sido atribuido a la ampliación en la cobertura de los sistemas de salud, a la atención en los programas de prevención ofrecida por los grupos de cuidado del pie diabético conformados por equipos interdisciplinarios entrenados; situaciones que permiten alcanzar mayor éxito en el tratamiento de úlceras locales y de la infección subyacente(38).

Algunos países como Taiwán informan incremento en la realización de procedimientos endovasculares de forma temprana evitando que las úlceras desarrollen gangrena. En este país las técnicas de revascularización endovascular se incrementaron de 6.2% en 2007 a 19.5% en 2014(39).

Las variaciones en tasas de amputaciones entre países también están explicadas por la edad en la cual aparece la complicación, el tiempo de padecimiento de las comorbilidades y por el estrato socio-económico bajo. En los Estados Unidos se ha demostrado que los pacientes con menor ingreso no

cubiertos por seguro de salud están más predispuestos a requerir una amputación que aquellos con mayor ingreso quienes sí podrán acceder a procedimientos de revascularización. Es por esta razón que la cantidad de cirujanos vasculares por 100.000 habitantes se describe como un factor determinante en los cambios en la incidencia de las amputaciones, la habilidad para ofrecer el mejor tratamiento por vía abierta o endovascular así como la capacidad instalada del sitio donde se ofrece el manejo interdisciplinario(38)(40).

En los Estados Unidos, después de dos décadas caracterizadas por descenso en las amputaciones en miembros inferiores, desde 2010 se reporta incremento en las tasas en todos los subgrupos excepto en adultos mayores de 64 años.

Este incremento en las tasas de la totalidad de amputaciones, mayores y menores, fue más pronunciado en hombres en este grupo de edad, mayores de 18 años y menores de 65 años, que en mujeres. Las razones para esta tendencia reversa observada no son claras. El incremento en amputaciones menores, especialmente el hallux; puede reflejar la preferencia por una amputación temprana para prevenir amputaciones más grandes y hospitalizaciones. En las amputaciones mayores puede indicar fallas importantes en la prevención incluyendo el auto cuidado y el ofrecido en las clínicas encargadas del control de factores de riesgo, de la detección temprana y el adecuado tratamiento para el pie diabético(41).

Finalmente, los factores relacionados con el estilo de vida como fumar, cuando interactúan con el sexo masculino incrementan la predisposición a la amputación en los diabéticos. De acuerdo con la Organización para la Cooperación

Económica y el Desarrollo en Europa, la proporción de fumadores activos fue mayor en los países con las tasas más altas de amputación (Hungría, Eslovaquia, Austria) y lo contrario en países con nunca fumadores (Suecia, Reino Unido, Noruega)(38).

2.1.9 Alprostadil etanólico en la isquemia crítica de miembros inferiores

Alprostadil es un análogo sintético de la prostaglandina E1, sus efectos en humanos se basan en su unión de tipo agonista a los receptores de prostaglandinas encargados de activar la adenilato ciclasa, que a su vez producirá la acumulación de AMPc que finalmente es el responsable de la vasodilatación. La fuerte vasodilatación que aparece después de la administración intra-arterial de esta PGE1 no es evidenciada cuando se administra por vía venosa, por esta razón sus efectos clínicos en aterosclerosis han sido descritos sobre factores celulares en la sangre, la fibrinólisis y el endotelio(42).

Los efectos benéficos en la aterosclerosis han sido reportados después de meses o años de la exposición al medicamento en experimentos in vitro y se cree entonces que durante su corta vida en plasma esta prostaglandina E1 estimula procesos biológicos de larga duración como son antagonizar los efectos vasoconstrictor y proliferativo en el músculo liso vascular dependientes del leucotrieno D4.

A las prostaglandinas E1 también se les ha atribuido efecto antiinflamatorio al inhibir la generación del anión superóxido e inhibir la agregación de neutrófilos inducida por el péptido quimiotáctico N-formilmetionil-leucil-fenilalanina(43).

A pesar de que estos efectos están claramente descritos, no ha sido posible determinar la relevancia terapéutica de las Prostaglandinas E1 en la enfermedad arterial aterosclerótica, especialmente por no obtener resultados favorables en todos los pacientes que la reciben como parte del tratamiento de los estadios III y IV de Fontaine.

En Colombia, Alprostadil cuenta con registro ante el Invima y ficha técnica que permite su uso en el tratamiento de la arteriopatía oclusiva periférica en estadios III y IV de fontaine, cuando no es posible revascularizar por vía quirúrgica convencional o endovascular, o éste es ineficaz, se distribuye como Alprostadil etanólico para uso endovenoso durante 3 a 4 semanas(44).

2.2 ESTADO DEL ARTE

Hace una década, en 2010, la proyección global para diabetes en 2025 fue 438 millones, con cinco años aún por pasar esta predicción ya se ha superado por 25 millones. Actualmente, la Federación Internacional para el manejo de la Diabetes (FID) calcula que 9.3% de los adultos entre 20 y 79 años, aproximadamente 463 millones de personas, viven enfermos de diabetes.

Hoy en Colombia, existen cerca de 3 millones de habitantes diabéticos, frente a 1,4 millones reportados en 2010. Las personas diabéticas sin diagnóstico son para 2019 cerca de 1 millón(45).

De forma paralela al aumento en la prevalencia de Diabetes se aprecia el de la incidencia en pie diabético. Ambos incrementos estimulados también por el aumento en la esperanza de vida de los pacientes diabéticos (1). La prevalencia de pie diabético en promedio mundial es de 6.4%, siendo más alta en hombres que en mujeres, y en personas con diabetes tipo 2 (2).

Aunque la evidencia con la que se cuenta sobre como ayudar a prevenir y manejar de forma óptima el padecimiento pie diabético está creciendo progresivamente, continúa siendo un reto como usar esta información para optimizar los desenlaces en países con diferentes sistemas de cuidado en salud, diferentes recursos y culturas. Esta información ha permitido tener las actuales recomendaciones para el manejo basadas en sistemas de salud estratificados de las que se extrae que una de las acciones que debe ser implementada con intención de reducir la carga en los pacientes, en la economía y en la sociedad es garantizar el acceso al cuidado con calidad en salud para todas las personas con Diabetes sin importar su edad, localización geográfica, estrato económico o social(46).

Motivar la adherencia al tratamiento es de igual o mayor importancia ya que permite alcanzar el mejor desenlace en prevención de ulceración, hoy se desconoce como puede mejorarse esta adherencia. En este propósito la educación puede considerarse un aspecto clave, pero también se desconoce cuál es su efecto exacto y la efectividad de varias intervenciones educativas(46).

En ausencia de control metabólico, bien por acceso insuficiente a las medidas de salud o bien por falta de adherencia al tratamiento, se presenta la

aterosclerosis como la responsable de la transformación de vascular presente en la enfermedad arterial periférica, en 2010 se estimó que más de 200 millones de personas en el mundo vivían con esta condición vascular, percibiéndose incremento de 23,5% desde el año 2000. En países de mediano y bajo ingreso este aumento se atribuye a los cambios en prevalencia de la Diabetes y el aumento en expectativa de vida, se reporta en estos países mayor prevalencia de la enfermedad arterial en mujeres(34). A este cambio en prevalencia de enfermedad arterial según el ingreso del país, se le atribuye la diferencia encontrada en las publicaciones en tasas de amputaciones en los miembros inferiores.

La estrategia clínica para detectar y hacer seguimiento de la enfermedad arterial es el cálculo de Índice tobillo brazo (ITB), reportes inferiores a 0.9 o superiores a 1.4 indican compromiso de la luz arterial en miembros inferiores por aterosclerosis. Con este sencillo método realizado durante la consulta con cirujano vascular, se ha establecido que la prevalencia de enfermedad arterial en enfermos de 40 años es de 20%, con incremento a 29% en los mayores de 50 años(27).

Junto con la enfermedad arterial periférica aterosclerótica oclusiva, la neuropatía y la sepsis originada en tejidos blandos conforman la triada responsable por la mayoría de las amputaciones en los miembros inferiores (36). La prevalencia reportada de neuropatía periférica relacionada con diabetes es igualmente amplia y varía entre 16 y 87%, frente a la aterosclerosis presenta desventaja ya que con frecuencia es ignorada en la valoración clínica, menos de un tercio de los médicos la reconoce aún en pacientes sintomáticos(47).

En cuanto a la infección y su rápida evolución a sepsis, actualmente se implementa en el mundo la clasificación Wlfi (Wound Ischaemia and foot Infection) propuesta por la Sociedad norteamericana para Cirugía Vascular en la que se otorga valor a los componentes clínicos de la lesión ulcerada en el pie del diabético, incluyendo la infección, su resultado estratifica y re estratifica los afectados durante su evolución intrahospitalaria y ambulatoria, alertando sobre la tendencia clínica de la evolución(48).

Según la encuesta nacional de salud Valle del Cauca 2007, el tratamiento para Diabetes lo realiza médico general en la mayoría de los casos, cerca de dos tercios han recibido tratamiento por especialista, pocos han sido valorados por psicología y alrededor de la mitad por nutricionista (49). La percepción actual es que menos de la mitad de los diabéticos tiene al menos una valoración por especialista clínico o quirúrgico por año, esto puede explicar el progreso no detectado de esta transformación hasta la isquemia crítica o amenazante que es la mayor consecuencia de la aterosclerosis y acompaña el 80% de las amputaciones mayores, reportadas 10 a 20 veces más frecuentes en los diabéticos.

A la fecha no existe una cifra acertada de las tasas de amputación no traumáticas en miembros inferiores para diabéticos en el Valle del Cauca ni en Colombia. Una revisión sistemática encontró que la tasa de amputaciones mayores variaba considerablemente entre 3.6 y 68.4 por 100,000 por año en todo el mundo, probablemente por las diferencias étnicas, la depravación social y en particular por las diferencias encontradas en la prevalencia de Diabetes Mellitus(36). Conocer la situación biológica y social de los enfermos con pie diabético en

riesgo de pérdida de la extremidad permitirá ofrecer el tratamiento adecuado, al paciente indicado, en el momento preciso; orientando además las intervenciones preventivas en casos no críticos ó aún no detectados para quienes los esfuerzos de los equipos interdisciplinarios por evitar la ulceración en pie deberá ser la principal acción preventiva (50). Un equipo interdisciplinario puede llegar a ser exitoso cuando se ocupa también de la prevención de las complicaciones de este trastorno metabólico, las condiciones sociales predominantes en su grupo poblacional, el diagnóstico oportuno por consulta externa y no durante un ingreso a urgencias por estado hiperosmolar, la entrega oportuna de medicamentos y las modificaciones que se requieran según la respuesta a la terapéutica, la motivación al enfermo por entender su padecimiento y por incorpore a su rutina de vida el tratamiento indicado.

3. OBJETIVOS

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los principales factores de riesgo para amputación no traumática de miembros inferiores y las relaciones entre ellos, encontrados en personas con diabetes ingresadas para tratamiento de isquemia crítica o amenazante en la Fundación Hospital San José de Buga entre 2014 y 2019.

3.1 Objetivo general

Identificar los factores de riesgo para amputación no traumática de miembros inferiores en personas con diabetes ingresadas para tratamiento de isquemia

crítica o amenazante en la Fundación Hospital San José de Buga entre 2014 y 2019.

3.2 Objetivo específicos

Describir las características socio demográficas de personas con diabetes ingresadas para tratamiento de isquemia crítica o amenazante.

Identificar los factores de riesgo de tipo biológico y sociales presentes en la población diabética estudiada.

Establecer las asociaciones entre los factores de riesgo biológicos y sociales con la amputación no traumática de miembros inferiores.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo casos y controles, retrospectivo, en el que la información se tomó exclusivamente de las historias clínicas, basada en los hallazgos provenientes de la atención que normalmente se ofrece a las personas con diabetes con ulceraciones en piernas y pies, en la principal institución prestadora de atención en salud en Buga, Colombia.

4.2 Área geográfica de estudio

Esta investigación se realizó en un centro hospitalario de tercer nivel de atención en Buga, Valle del Cauca.

Su territorio de influencia es la zona urbana de Guadalajara de Buga con sus 114,798 habitantes según reporte de anuario 2017, de la ciudad basado en datos

del DANE. La población que aporta Buga a este estudio corresponde al 2,44% del total de la población del Valle del Cauca. Municipios cercanos en los que no se cuenta con el equipo humano interdisciplinario necesario para el manejo del padecimiento, también aportan al universo de la población, son Guacarí, Yotoco, El Cerrito, Calima-Darién, Tuluá cuentan con población según DANE a 2017 con 35.087, 16.418, 58.028, 15.824, 216.619 respectivamente.

4.3. Población y Muestra

4.3.1. Población

Adulto, mayor o igual a dieciocho años, diabéticos atendidos por isquemia crítica o amenazante de la viabilidad tisular en miembros inferiores cuyo hallazgo clínico principal sea ulceración en miembros inferiores, entre 2014-2019 que cumplan los siguientes criterios de inclusión para ser caso y para ser control dentro de la investigación:

Criterios de Inclusión

Casos:

Adultos mayores o igual a dieciocho años, diabéticos tipo I o II con cualquier tiempo evolución y tratamiento, ingresados por urgencias o consulta externa por isquemia amenazante o crítica en miembros inferiores como lo describe el estadio IV de la clasificación de Fontaine, que dentro de su manejo hospitalario hayan requerido cualquier tipo de amputación, mayor o menor clasificadas según el nivel donde se practiquen y se pueda o no conservar el talón.

Controles:

Adultos, mayor o igual a dieciocho años, diabéticos tipo I o II con cualquier tiempo evolución y tratamiento.

ingresados por urgencias o consulta externa por isquemia amenazante o crítica en miembros inferiores, estadio IV de Fontaine, que dentro de su manejo hospitalario no hayan requerido amputación mayor ni menor en miembros inferiores.

Criterios de exclusión, ambos grupos:

No se tuvieron en cuenta menores de edad.

Personas con diabetes, en los que se desconozca las variables en estudio por corto tiempo de hospitalización, por remisión temprana a otro centro hospitalario o por no estar consignadas en la historia clínica.

4.3.2 Tamaño de muestra para estudio de Casos y Controles**4.3.2.1 Parámetros usados**

Se consideró como principal exposición la aterosclerosis, presente en 80% de las amputaciones no traumáticas(51), a esta se le otorgó un valor de asociación OR = 3 para aplicar la ecuación del cálculo de tamaño de muestra.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Figura 1. Cálculo de Tamaño de muestra en estudios de casos y controles (52)

Donde:

$p1 = 0.80$. Prevalencia de aterosclerosis en amputados(34)

$p2 = 0.57$ Prevalencia calculada de aterosclerosis en no amputados

$p = (0.8 + 0.57) / 2 = 0.685$ Promedio entre $p1$ y $p2$.

$Z 1 - \alpha/2 = 0.95$ Valor de confianza 95% (Probabilidad de error tipo I : 5%)

$Z 1 - \beta. = 0.80$ Poder estadístico 80% (Probabilidad de error tipo II: 20%)

El tamaño de muestra fue ciento sesenta y dos pacientes, 81 casos y 81 controles.

4.3.3 Muestreo

En las etapas tempranas de esta investigación, se realizó una prueba piloto con cuarenta historias clínicas encontrando en todos ausencia de información relacionada con neuropatía periférica, reportes de glicemia y de hemoglobina glicosilada, por esta razón fueron descartadas como variables, ser hipertenso fue confirmado en los cuarenta pacientes motivando la no inclusión de este padecimiento como variable.

De acuerdo con los resultados de la prueba piloto, la opción de muestreo que se ajusta con los objetivos del estudio es el no probabilístico de tipo discrecional.

Los sistemas de almacenamiento de historias clínicas de la Fundación Hospital san José fueron exploradas con los códigos diagnósticos CIE10 relacionados que permitieron analizar un universo de 336 historias clínicas de pacientes en las que fueron explorados los criterios de inclusión y exclusión, 202 historias

entre 2014 (sistema de información THEO) y 134 historias entre 2017 y 2019 (sistema de información SIO).

La selección de los casos fue realizada basada en los CUPS, reportados en la estadística quirúrgica de la FHSJB. Fueron retiradas de la muestra aquellas historias clínicas en las que no fue posible otorgar valor a las variables propuestas en la investigación.

En las 336 historias clínicas preseleccionadas encontramos situaciones como corta estancia hospitalaria, no realización de exámenes de laboratorio, ausencia de valoración por especialista vascular y tratamiento incompleto con alprostadil como los principales motivos de retiro de la muestra.

Las historias clínicas con información más completa para otorgarle valor a las variables, fueron seleccionadas hasta alcanzar la muestra calculada.

Para la construcción de la base de datos con las ciento sesenta y dos personas con diabétes seleccionadas, fue necesario revisar listados anuales de medicación no incluída en el PBS, reportes de arteriografías y ultrasonido dúplex arterial, también informes de cultivos y química sanguínea.

La figura 2 resume el proceso de muestreo realizado

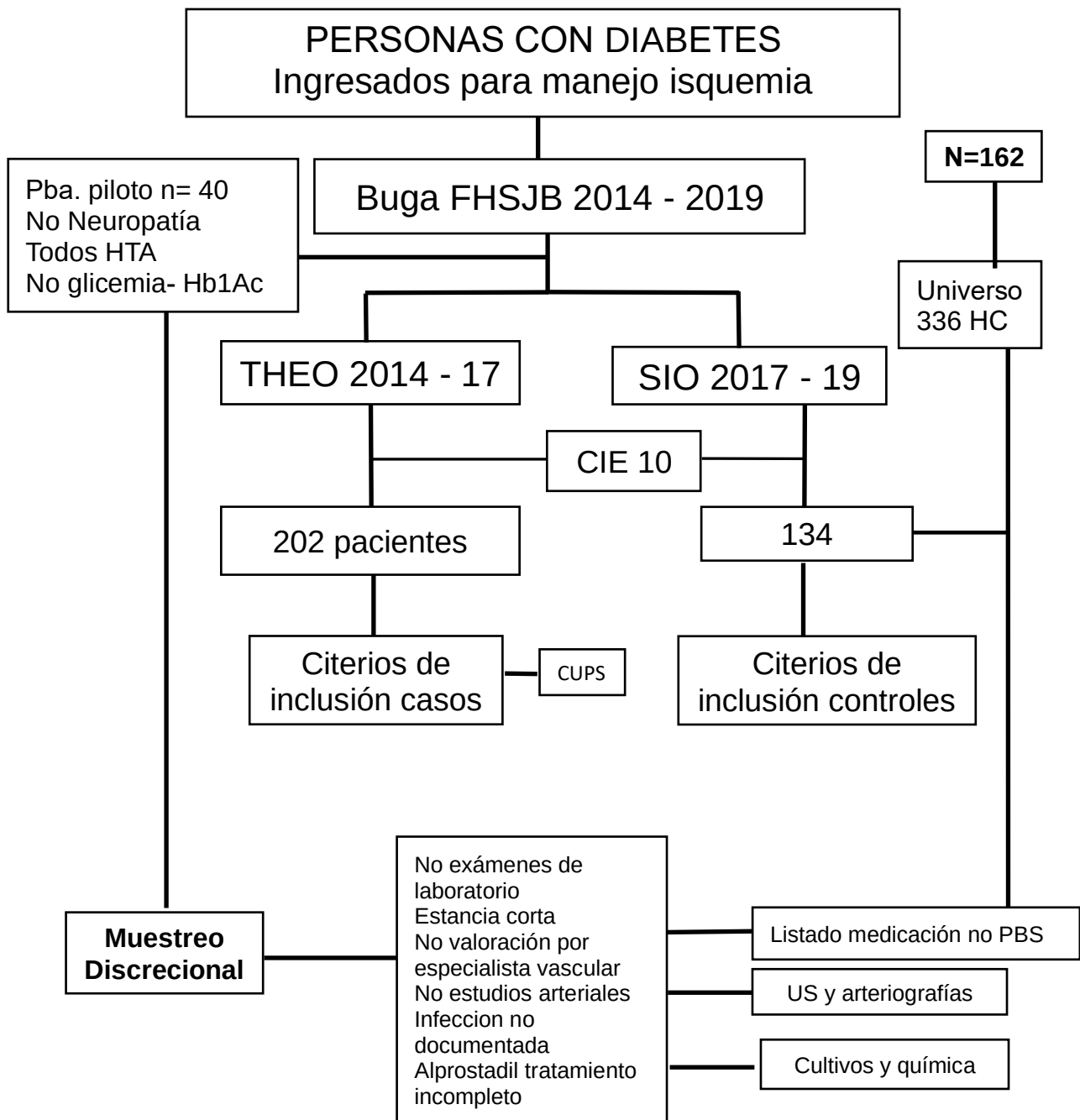


Figura 2. Proceso de muestreo.

4.4 Variables

Variable dependiente: Amputación no traumática de miembros inferiores en diabéticos.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	VALORES POSIBLES
Variables sociales			
EDAD	Edad del enfermo en años cumplidos	Cuantitativa continua	Edad en años numérica.
SEXO	Sexo del diabético que es caso o que es control	Cualitativa nominal dicotómica	0 mujer 1 hombre
ESTRATO SOCIOECONÓMICO	Estrato social de la residencia habitual	Cualitativa Ordinal dicotómica	1 estratos 1 y 2 0 estratos 3,4,5
RÉGIMEN DE AFILIACIÓN AL SGSSS	Tipo de aseguramiento con el que cuenta al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 Subsidiado1 Contributivo

Variables biológicas			
ATEROSCLEROSIS	Estenosis u oclusión de la luz arterial reportada en arteriografía o estudio dúplex. Hallazgo clínico o diagnóstico reportado por especialista vascular.	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
INFECCIÓN	Cultivo positivo para bacterias en lecho ulceroso o proceso infeccioso local o sistémico documentado.	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
FALLO RENAL CRÓNICO	Creatinina superior a 1,5 mg / dL, al ingreso.	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si

FUMAR	Fumador activo o exfumador	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si
Alprostadil	Recibir alprostadil etanólico por vía venosa durante 21 a 28 días.	Cualitativa nominal dicotómica	0 No 1 Si

Tabla 1. Variables del estudio.

4.5. Recolección de datos:

Tras la aprobación de los comités de ética institucional de la FHSJB y de la Universidad del Valle, se integró el equipo de trabajo conformado por el líder del área de estadística de la FHSJB y su auxiliar.

Durante una reunión programada con anterioridad al inicio de la recolección de datos, se enseñaron los objetivos de la investigación, los criterios de inclusión y exclusión y la forma planeada para la recolección de los datos explicando las variables involucradas. El formato en Excel diseñado para la base de datos fue explorado y explicado, acordando que el 1 indicaría la presencia de la condición explorada y 0 la ausencia.

La variable edad fue recolectada en años.

El acceso a los programas institucionales de historias clínicas, THEO y SIO, fue otorgado por el persona de estadística.

La recolección de la información desde las historias clínicas estuvo siempre supervisada por el investigador principal quien determinó la inclusión. El proceso se llevo a cabo en las oficinas de estadística institucional de la FHSJB; el acceso a las historias fue garantizado por el jefe de este departamento y su auxiliar., ambos vinculado laboralmente con la institución.

Al inicio del proceso, realizamos una prueba con treinta historias clínicas en las que se aplicaron los criterios de búsqueda descritos, explorando también los criterios de inclusión y exclusión y estableciendo los valores correctos para las variables.

Al finalizar la construcción de la base de datos, fueron seleccionados treinta historias, quince casos y quince controles, en las que se confirmó la veracidad de la información consignada en la base de datos.

La búsqueda de estos se realizó basándose en códigos diagnósticos según la clasificación CIE 10, así:

4.5.1 Búsqueda de casos:

Además de los códigos señalados, también se emplearán los CUPS (código único de procedimientos en salud) relacionados con amputación, así:

- 841001 Amputación con Colgajo Cerrado de miembro inferior.
- 841203 Amputación o desarticulación del antepié.
- 841101 Amputación o desarticulación de dedo de pie.
- 841500 Amputación o desarticulación de pierna.
- 841201 Amputación o desarticulación del retropié.
- 841700 Amputación por encima de la rodilla.

La variable aterosclerosis fue confirmada al encontrarla descrita en las valoraciones hechas por cirujano vascular de acuerdo con lo registrado en la exploración clínica considerando las características de los pulsos (presentes, ausentes, la amplitud en caso de estar descrita y la simetría con la extremidad contralateral) y el valor registrado en el índice tobillo brazo. Esta ultima prueba se consideró representativa de aterosclerosis cuando su valor fue inferior a 0.9. Los reportes de ultrasonografía doppler - dúplex y arteriografías fueron también analizados para otorgarle valor a esta variable.

Hallazgos consistentes con estenosis superiores al 50% en la luz de los vasos arteriales estudiados en la extremidad afectada y/o la oclusión del vaso por proceso aterosclerótico fueron considerados representativos de la variable, para ambas pruebas.

El diseño de esta investigación no considera determinar el rendimiento de estas ayudas diagnósticas, ni la comparación entre ellas.

En cuanto al criterio de infección, en algunas situaciones a pesar de tener reporte de cultivo negativo, encontramos leucocitosis importante con neutrofilia o PCR elevadas que fueron tenidas en cuenta para la calificación de la variable.

La variable Alprostadil (uso de alprostadil etanólico durante la hospitalización) requirió revisión de listado institucional de uso de medicamentos no incluidos en el plan de beneficios en salud, antiguo Plan Obligatorio de Salud (POS). Archivo anual del que se extrajo la información necesaria.

En cuanto a fallo renal, el criterio fundamental tenido en cuenta fue el valor de creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL. En algunas situaciones encontramos

pacientes con manejo instaurado por nefrología para algún estadio de fallo renal o en terapia de reemplazo renal, en ambos casos el padecimiento fue considerado presente.

Fumar o haber sido fumador fue explorado en la enfermedad actual, y en antecedentes personales principalmente.

En la variable régimen de afiliación, surgieron tres controles que requirieron agrupación en las dos categorías planteadas: dos pertenecientes a secretaría de salud departamental que fueron incluidos en grupo subsidiado y uno perteneciente a régimen de salud militar que fue incluido en el régimen contributivo.

Los valores para las variables edad, estrato socioeconómico, régimen de afiliación fueron tomadas de la hoja de datos personales de cada paciente al momento del ingreso de la hospitalización analizada.

4.5.2 Búsqueda de controles:

Los controles fueron de tipo hospitalario seleccionados de la misma fuente poblacional que los casos con la misma probabilidad de ser elegidos en el estudio. El pareamiento se realizó al ingresar controles en los que a las variables estudiadas se les pudiera otorgar valor, es decir con información existente en la historia clínica, evitando datos ausentes en la base de datos. Los códigos de diagnóstico empleados fueron:

R02X Gangrena, no clasificada en otra parte.

L97X Ulcera del miembro inferior, no clasificada en otra parte.

I700 Aterosclerosis de la aorta.

I702 Aterosclerosis de las arterias de los miembros.

I708 Aterosclerosis de otras arterias.

I709 Aterosclerosis generalizada y la no especificada

I738 Otras enfermedades vasculares periféricas especificadas.

I739 Enfermedad vascular periférica, no especificada.

I778 Otros trastornos especificados de arterias y arteriolas.

I798 Otros trastornos de arterias, arteriolas y vasos capilares en enfermedades clasificadas en otra parte.

E105 Diabetes mellitus insulín dependiente con complicaciones circulatorias periféricas.

E107 Diabetes mellitus insulín dependiente con complicaciones múltiples.

E115 Diabetes mellitus no insulín dependiente con complicaciones circulatorias periféricas.

E117 Diabetes mellitus no insulín dependiente con complicaciones múltiples.

E135 Otras Diabetes mellitus especificadas con complicaciones circulatorias periféricas.

E137 Otras Diabetes mellitus especificadas con complicaciones múltiples.

E145 Diabetes mellitus, no especificada con complicaciones circulatorias periféricas.

E147 Diabetes mellitus, no especificada con complicaciones múltiples.

E148 Diabetes mellitus, no especificada con complicaciones no especificadas.

5. PLAN DE ANÁLISIS

5.1 Análisis descriptivo

Para dar cumplimiento a los objetivos planteados en esta investigación, se realizó inicialmente un análisis exploratorio descartando errores, observaciones inusuales y datos perdidos, también se determinó la frecuencia de presentación de cada variable y su distribución, que finalmente permitieron describir la muestra.

El análisis descriptivo se realizó teniendo en cuenta la categoría de la variable. Para la cuantitativa, edad, se usó la prueba de normalidad Shapiro Wilk; al confirmar normalidad se expresó como promedio más desviación estándar. En las variables categóricas, se estimaron proporciones.

Para el análisis bivariado, se realizaron asociaciones entre la variable dependiente y las variables independientes, determinando las estimaciones de estas asociaciones en OR, intervalos de confianza y valor p.

Debido a que la variable resultada “Amputaciones no traumáticas en miembros inferiores” es dicotómica, el análisis estadístico se realizó utilizando regresión logística. El modelo de regresión logística supone que la relación entre un valor dado de una variable x y la probabilidad de un desenlace binario sigue la llamada función logística:

$$P(y/x) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}}$$

Donde $P(y/x)$ denota la probabilidad (P) del desenlace binario (y) para un valor dado de x . El resultado de esta ecuación, una probabilidad, se constriñe a valores en el recorrido de 0 a 1(53). Como supuestos maneja que las observaciones son independientes, y que la relación entre la variable dependiente y los logs odds es lineal.

De la regresión logística se obtiene directamente el *OR* como única medida y en este caso fue interpretado en términos de la oportunidad de requerir una amputación.

Posteriormente se construyó un modelo multivariado final, a través de una regresión logística múltiple. El modelo inicial, 1, se adquirió mediante la eliminación de variables hacia delante (“Forward stepwise”).

Se construyeron tres modelos más adicionando a cada modelo una de las variables que generó valor de p menor o igual a 0.20.

Los cuatro modelos fueron comparados con la prueba del Likelihood-ratio, después se confirmó la adecuada especificación del modelo con el linktest. También se confirmó la bondad del ajuste con la prueba de Hosmer – Lemeshow. El modelo final escogido se ajusta de forma adecuada con la situación estadística de la muestra y también con la realidad biológica del padecimiento.

Con el modelo escogido se evaluó la presencia de asociación causal real, con otras variables significantes, para verificar modificación del efecto, empleando el test de Mantel y Haenszel.

5.2 Aspectos éticos

Acorde con las disposiciones sobre normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos publicadas en 1996 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respaldadas en la declaración de Helsinki, y a las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud establecidas en la Resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud la investigación biomédica, se realizó esta investigación de conformidad con los principios de respeto por las personas, beneficencia y justicia, especialmente en casos de ensayos clínicos.

Se clasificó como investigación con riesgo mínimo, en el que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

El respeto por las personas abarca dos consideraciones éticas fundamentales: Respeto por la autonomía de las personas capaces de discernir entre las opciones personales de que disponen, y protección de las personas con deficiencias o disminución de su autonomía.

En este estudio se usó toda la información disponible, guardando la identidad de las personas mediante códigos en las bases de datos para no vulnerar su derecho a la privacidad.

La beneficencia

Se refiere a la obligación ética de aumentar los beneficios y reducir los riesgos. En este estudio no existió riesgo. Los beneficios serán para la comunidad científica y los futuros pacientes que se podrán favorecer con los resultados obtenidos.

La justicia

Se refiere a la obligación ética de dar a cada persona lo que corresponde de acuerdo con lo que se considera moralmente correcto y apropiado. Debido a la naturaleza de este estudio, no se trataron diferente los pacientes incluidos en cada grupo de estudio.

5.2.1 Conflicto de interés

Actualmente y desde marzo de 2009, laboro como médico especialista en Cirugía Vascular y Angiología en la Fundación Hospital San José de Buga. En esta institución realizo actividades programadas, consulta externa, cirugía, valoración de pacientes hospitalizados como actividades de urgencia interconsultas y cirugía.

Las Historias clínicas fueron la única fuente de información, considerando su carácter privado se solicitó autorización a la institución donde se realizó la investigación, Fundación Hospital San José de Buga, para su uso y análisis en las mejores condiciones posibles, siempre teniendo en cuenta la intimidad de los pacientes.

Los datos fueron recolectados en una base codificada que se diseñó con clave de acceso. Esta base fue almacenada en un disco duro externo y en espacio de almacenamiento virtualizado (nube), programada para solicitar clave de acceso alfanumérica.

La clave de acceso fue conocida por el comité de ética institucional Fundación Hospital San José de Buga, por el director del proyecto e investigador principal.

Por lo anterior me permito declarar:

Mi vinculación con La Fundación Hospital San José de Buga se formaliza a través de un contrato de prestación de servicios con renovación anual.

Mi relación con los profesionales vinculados a esta institución es de carácter profesional.

Los resultados de esta tesis fueron analizados y revisados por el director de la tesis quien no tiene ninguna vinculación con la entidad anteriormente mencionada.

Ninguno de los funcionarios de la IPS anteriormente mencionada participará en el análisis de la información. Los datos que me suministró la institución referida los revisé directamente con la oficina de Estadística de la entidad con el objeto de verificar su veracidad.

Los resultados obtenidos de este trabajo no hacen parte de la evaluación de mi desempeño al interior de la institución. Los resultados de este trabajo no generarán para mi ninguna remuneración adicional, ni ningún reconocimiento de ningún tipo, por ejemplo, ascensos o alguna prebenda similar en el desempeño de mis funciones al interior de la institución.

Los recursos utilizados en el desarrollo de la tesis tales como papelería, utilización de software, desplazamientos y en general todo el presupuesto presentado estuvieron a mi cargo. La institución anteriormente mencionada no me destinó remuneración para el desarrollo de la tesis.

Los resultados y el documento de la tesis, solo serán presentados a la institución luego de obtener la aprobación por parte de los jurados evaluadores.

Los resultados de esta tesis no tienen como objetivo determinar la evaluación del desempeño de la institución para ser presentada ante entes de control como secretarías de salud municipal, departamental o a nivel nacional.

En caso de recibir alguna solicitud expresa por parte de alguno de los miembros de las instituciones anteriormente mencionadas, acerca de la revisión de los resultados, se indicará que esto solo se puede hacer siguiendo los lineamientos legales establecidos por la normatividad de la Universidad del Valle a través del comité de ética humana.

En consideración con lo manifestado, me permito indicar que realicé esta investigación con el interés de cumplir los objetivos académicos propuestos y completar el requisito para la obtención del título de Magister en Epidemiología, cuyos resultados puedan ser utilizados como referentes para el diseño de programa de intervención de riesgo cardiovascular. La información, datos digitales, que se obtuvieron durante este proceso de investigación se mantendrán almacenados por 10 años.

5.2.2. Aprobación por comités de ética

Esta investigación fue registrada ante el comité Institucional de revisión de ética humana de la Universidad del Valle mediante código 036-020, tras la notificación de autorización para la ejecución de la investigación en la Fundación Hospital San José de Buga el 11 de marzo de 2020.

Con el acta de aprobación 006-020 emitida por CIREH fue notificado el aval definitivo el 21 de abril de 2020.

6. RESULTADOS

De acuerdo con el diseño de este estudio, 81 de los pacientes vinculados requirieron amputación mayor o menor, y 81 fueron dados de alta sin necesitar amputación.

6.1 Ocurrencia de las amputaciones en la FHSJB.

6.1.1 Casos analizados por año

La distribución de los casos analizados por años se describe en la tabla 2.

AÑO	CASOS REGISTRADOS	PORCENTAJE %
2014	19	23,45
2015	23	23,39
2016	9	11,11
2017	11	13,58
2018	10	12,34
2019	9	11,11

Tabla 2. Distribución de los casos. FHSJB, 2014-2019.

6.2 Características socio-demográficas de las personas con diabetes ingresadas para manejo de ulceración no traumática en miembros inferiores.

La distribución por estratos socio económicos indica que 76,5% de la muestra se ubica en estratos 1 y 2.

Al régimen subsidiado pertenecieron 95 pacientes (58,64%) y 67 (41,36%) al contributivo. Esta variable no mostró asociación con el desenlace. ($p= 0.425$).

Las características sociodemográficas de los pacientes analizados en esta investigación se presentan en la tabla 3.

Característica	No Amputados	Amputados	Valor p
Total de participantes	n = 81	n = 81	
Edad (años) *	63,95 ($\pm 11,81$)	70,11 ($\pm 12,84$)	0,0018a
Sexo **			0,157b
Masculino	46 (56,79 %)	37 (45,68 %)	
Femenino	35 (43,21 %)	44 (54,32 %)	
Estrato **			0,138b
1 y 2	58 (71,60%)	66 (81,48%)	
3,4 y 5	23 (23,40%)	15 (18,52 %)	
Régimen de Afiliación **			0,425b
Subsidiado	45 (55,56 %)	50 (61,73%)	
Contributivo	36 (44,44 %)	31 (38,27%)	

--	--	--	--

* Promedio (Desviación estándar) **Proporción, ^aPrueba t-student, ^bPrueba Chi Cuadrado.

Tabla 3. Características sociodemográficas estudiadas en los 162 diabéticos que recibieron tratamiento para ulceración no traumática en miembros inferiores. FHSJB, 2014 – 2019.

6.3 Características biológicas de las personas con diabetes ingresadas para manejo de ulceración no traumática en miembros inferiores.

La vasculopatía aterosclerótica es uno de los factores determinantes en la instauración del desenlace, en este estudio 75 amputados (92.59%) la padecía. Presentar infección en el lecho de la úlcera confirmado por reportes de cultivo, alteración en radiografía de la zona afectada en los casos de osteomielitis, o su repercusión sistémica dada por elevación en leucograma y en PCR sin otra causa infecciosa concomitante; se documentó en 126 pacientes (77,78%).

El concomitante fallo renal, establecido por niveles de creatinina superiores a 1.5 mg/dl; hallazgo frecuente en los diabéticos que afrontan este padecimiento, fue encontrado en 44 (27,16%) pacientes amputados.

Ser fumador o haberlo sido en esta investigación, fue detectado en 41 (25,31%) pacientes amputados.

En esta investigación se incluyeron aquellos pacientes en los que se confirmó haber recibido Alprostadil etanólico entre 21 y 28 días sin interrupción. Esto fue

asegurado en 37 pacientes de toda la muestra, de estos 22 (27.16%) pertenecen a los controles.

Las características sociodemográficas de los pacientes incorporados a esta investigación se presentan en la tabla 4.

Característica	No Amputados	Amputados	Valor p
Total de participantes	n = 81	n = 81	
Aterosclerosis **			
No	35 (43.21%)	6 (7.41%)	<0.001a
Si	46 (56.79%)	75 (92.59%)	
Infección **			
No	29 (35.80%)	7 (8.64%)	<0.001a
Si	52 (64.20%)	74 (91.36%)	
Fallo Renal **			
No	66 (81.48%)	52 (69.14%)	0.013a
Si	15 (18.52%)	29 (30.86%)	
Alprostadil **			
No	59 (72.84%)	66 (81.48%)	0.190a
Si	22 (27.16%)	15 (18.52%)	
Tabaquismo **			
No	68 (83,95%)	53 (65,43%)	0.007a
Si	13 (16,05%)	28 (34,57%)	

^a Prueba Chi Cuadrado

Tabla 4. Características biológicas estudiadas en las 162 personas con diabetes que recibieron tratamiento para ulceración no traumática en miembros inferiores. FHSJB, 2014 – 2019.

6.4 Características clínicas y comorbilidades de las personas con diabetes ingresadas para manejo de ulceración no traumática en miembros inferiores.

Las comorbilidades que pudieron ser determinadas durante la revisión de las historias clínicas de las personas con diabetes incluidas en la muestra se describen en la tabla 5.

Las principales características clínicas relacionadas con esta investigación fueron analizadas como variables independientes.

Otras características y condiciones como dislipidemia, retinopatía, demencia, no se encontraron descritas en las historias analizadas.

Característica	No Amputados	Amputados	p
Total de incluidos	n = 81	n = 81	
Cardiopatía Isquémica			0.021
No	77 (95.06%)	68 (83.95%)	
Si	4 (4.94%)	13 (16.05%)	
Falla cardíaca			0.072
No	78 (96.30%)	72 (88.89%)	

Si	3 (3.70%)	9 (11.11%)	
Enfermedad Cerebro Vascular			0.021
No	77 (95.06%)	68 (83.95%)	
Si	4 (4.94%)	13 (16.05%)	
Hipertensión arterial			0.003
No	24 (29.63%)	9 (11.11%)	
Si	57 (70.37%)	72 (88.89%)	
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica			0.559
No	72 (90.00%)	75 (92.59%)	
Si	8 (10.00%)	6 (7.41%)	
Hipotiroidismo			0.016
No	79 (97.53%)	71 (87.65%)	
Si	2(2.47%)	10(12.35%)	

Tabla 5. Comorbilidades de las personas con diabetes que componen la muestra.

De estas condiciones al ingreso, al realizar el análisis de las proporciones, la única que mostró posible asociación con el desenlace fue hipertensión arterial que, como se describió en el análisis de esta variable, la regresión stepwise la excluye del modelo.

En los registros analizados, se confirmó la muerte de dos personas, ambos casos (amputados), incluidos en la muestra mientras fueron tratados en la hospitalización analizada en esta investigación.

6.5 Resultados de la variable aterosclerosis

El criterio clínico del especialista vascular al reportar las características de los pulsos en miembros inferiores determinó con mayor frecuencia el valor de esta variable, este concepto estuvo presente en 50 (61.72%) casos y en 47 (58.02%) controles.

En los 50 casos, se reportaron 29 con ausencia de pulsos poplíteo y tibiales; 15 con ausencia de pulsos distales (pedio y tibial posterior) y 6 con ausencia de pulsos en toda la extremidad.

En los 47 controles, se reportaron 20 con ausencia de pulsos poplíteo y tibiales y 27 con ausencia de pulsos distales.

La realización de índice tobillo brazo fue realizado 23 (46.00%) casos y 34 (74.32%) controles, en todos el valor obtenido fue inferior a 0.9.

En algunas situaciones en las que no hubo concepto por especialista vascular, el padecimiento aterosclerótico en miembros inferiores se estableció mediante ultrasonido vascular o arteriografía. La decisión de amputación fue tomada por el ortopedista encargado sin concepto del especialista vascular usualmente por la severidad del proceso.

El ultrasonido doppler- dúplex fue confirmado en 38 (46.91%) casos y en 28 (34.57%) controles.

En los 38 casos el hallazgo más frecuentemente reportado fue la estenosis hemodinamicamente significativa superior a 50% en los vasos infrapoplíteos en segundo lugar la ateromatosis calcificada de las arterias femoral y poplítea con repercusión hemodinámica.

En la totalidad de la muestra, se documentaron durante la revisión de historias clínicas, catorce arteriografías de aorta y miembros inferiores, cuatro en amputados y diez en controles. El reporte de estos procedimientos, así como la de los tratamientos endovasculares puede estar afectado por sesgo de información, por ausencia de descripción en historias clínicas analizadas al tratarse de un servicio tercerizado por la FHSJB.

Los hallazgos más frecuentemente reportados fueron el compromiso de vasos infrapoplíteos con oclusión de tibial anterior y/o tronco tibio peroneo, la oclusión de arteria femoral superficial distal sin reconstitución del flujo en ningún punto de la extremidad.

Se estableció la intervención quirúrgica para revascularización en cinco casos y en quince controles. Los procedimientos más frecuentemente realizados fueron la derivación femoro poplítea, la derivación femoro – femoral cruzada con injerto protésico y la derivación iliaca externa a femoral superficial.

6.6 Análisis de la asociación

Con el objetivo de la evaluación entre la variable dependiente (amputaciones no

traumáticas en diabéticos), y las variables independientes, se realizó un análisis en tablas de cuatro casillas. Este análisis se llevo a cabo en la muestra total (casos=81 y controles=81). Los resultados se muestran en la tabla 5.

Variable independiente	OR	IC (95%)	<i>p</i>
EDAD			
Menor 50 años	1.00		
Mayor 50 años	1.48	0.47-4.86	0.44
SEXO			
Femenino	1.00		
Masculino	0.63	0.32-1.24	0.15
ESTRATO			
1,2	1.00		
3,4,5	0.57	0.25-1.27	0.13
RÉGIMEN			
Contributivo	1.00		
Subsidiado	1.29	0.67 - 2.53	0.42
ATEROSCLEROSIS			
No	1.00		
Si	9,51	3.54 – 29.42	0.00**

INFECCIÓN				
No		1.00		
Si		5.69	2.27 - 17.00	0.00**
FALLO RENAL				
No		1.00		
Si		2.45	1.12 - 5.44	0.01**
TABAQUISMO				
No		1.00		
Si		2.76	1.23 - 6.37	0.0067**
ALPROSTADIL				
No		1.00		
Si		0.60	0.26 - 1.36	0.1902

** valores $p < 0.05$, Pearson χ^2 .

Tabla 6. Análisis bivariado de variables independientes OR, intervalos de confianza y valor p, Amputaciones no traumáticas en diabéticos, FHSJB 2014 – 2019.

Después se realizó una regresión logística múltiple para obtener un modelo estadístico, a través de la estrategia stepwise de selección de variables. Los resultados iniciales del programa estadístico se observan en la tabla 6.

Modelo 1 (stepwise)

Pseudo R2 = 0.2688

Variable	Odds Ratio	Err Std.	Z	P>[Z]	IC 95%
----------	------------	----------	---	-------	--------

Aterosclerosis	14.00	7.39	5.00	0.000	4.97-39.42
Infección	8.13	4.21	4.05	0.000	2.94-22.44
Falla renal	2.36	1.04	1.94	0.052	0.99-5.64
Alprostadil	0.29	0.13	- 2.71	0.007	0.11-0.70

Tabla 7. Modelo 1

En los siguientes modelos fueron incluidas variables en las que detecto valor de $p < 0,20$ en el análisis bivariado.

Modelo 2

Pseudo R2 = 0.2806

Variable	Odds Ratio	Err. Std.	z	P>[Z]	IC 95%
Aterosclerosis	12.48	6.61	4.75	0.000	4.39-35.29
Infección	8.55	4.49	4.09	0.000	3.05-23.96
Fallo renal	2.28	1.03	1.83	0.068	0.94-5.55
Alprostadil	0.29	0.13	-2.71	0.007	0.11-0.70
Tabaquismo	2.11	0.99	1.60	0.109	0.84 – 5.31

Tabla 8. Modelo 2

Modelo 3

Pseudo R2 = 0.2762

Variable	Odds Ratio	Err. Std.	z	P>[Z]	IC 95%
----------	------------	-----------	---	-------	--------

Aterosclerosis	13.97	7.38	4.99	0.000	4.95-39.37
Infección	7.29	3.82	3.80	0.000	2.61-20.36
Fallo renal	2.41	1.08	1.97	0.049	1.00-5.80
Alprostadil	0.27	0.12	-2.79	0.005	0.11-0.68
Estratos 345	0.55	0.25	-1.29	0.198	0.22 - 1.36

Tabla 9. Modelo 3

Modelo 4

Pseudo R2 = 0.2702

Variable	Odds Ratio	Err. Std.	z	P>[Z]	IC 95%
Aterosclerosis	13.81	7.32	4.96	0.000	4.89-39.04
Infección	7.97	4.13	4.01	0.000	2.88-22.02
Fallo renal	2.35	1.04	1.93	0.054	0.98-5.60
Alprostadil	0.29	0.13	-2.70	0.007	0.11-0.71
Sexo	0.80	0.30	-0.57	0.570	0.37 - 1.71

Tabla 10. Modelo 4

El modelo seleccionado fue el 2 que cuenta con el mayor valor de pseudo R2 (0.2806). En este modelo las variables tabaquismo y falla renal no muestran asociación estadística. También se confirmó la bondad del ajuste ($p=0.76$) y la adecuada especificación del modelo.

6.7 Validación de supuestos para el modelo de la regresión logística

Al construir este modelo de regresión, se asumió:

Que el logit de la variable de desenlace es una combinación lineal de las variables independientes, esto requiere que el desenlace tenga resultado dicotómico, como efectivamente lo tiene y que hayamos incluido todas las variables relevantes. Estos dos supuestos ya han sido validados.

La colinealidad, situación de relación entre variables independientes, se descartó al obtener valores cercanos a 1 en el análisis de la tolerancia (cuánta colinealidad puede el análisis de regresión tolerar), y en el factor de inflación de la varianza VIF cuyo valor promedio fue 1.08.

6.8 Modificación del efecto

Todas las variables del estudio fueron comparadas con las del modelo final con la intención de determinar la modificación del efecto. Se encontró interacción entre alprostadil y falla renal, ambas variables biológicas incluidas en el modelo final. Esta interacción predice que los pacientes en riesgo de amputación que reciben alprostadil y tienen algún grado de falla renal encuentran reducción en la oportunidad de amputación en 87%. En aquellos que no tienen falla renal no se percibe asociación.

Las características de esta modificación del efecto se describen en la Tabla 13.

VARIABLE DEL MODELO: Alprostadi			
VARIABLE MODIFICADORA DEL EFECTO: Fallo renal			
Falla renal	OR	IC 95%	VALOR p
Falla rena NO	0.97	0.34 - 2.66	
Falla renal SI	0.13	0.26-0.69	

OR CRUDO	0.60	0.26-1.36	
OR AJUSTADO	0.54	0.25-1.14	0.0237

Tabla 11. OR crudo y OR ajustado con variables modificadoras del efecto, según Mantel-Haenszel.

6.9 Papel de la Hipertensión arterial

La hipertensión arterial está asociada con todas las formas de enfermedad cardiovascular incluyendo la enfermedad arterial crónica periférica, condición vascular en la que el riesgo relativo para desarrollarla es menor para hipertensión que para diabetes o tabaquismo(20).

Actualmente está universalmente aceptado que el control de la hipertensión arterial reduce la incidencia de MACE en pacientes con enfermedad arterial periférica, cuando se alcanzan cifras sistólicas menores a 140 mm Hg y diastólicas menores a 90 mm Hg(34). En las personas con diabetes o falla renal está recomienda alcanzar control inferior 130/80 mm Hg.

Esta investigación, detecta hipertensión arterial en 72 casos y en 57 controles, generando asociación estadística en el análisis bivariado, obteniendo valor $p=0.003$, el modelo de regresión logística de tipo stepwise, ejecutado hacia adelante y hacia atrás; excluye esta variable por ausencia de significancia estadística, valor $p=0.3403$. El papel de esta variable se establece por solicitud del jurado de sustentación de tesis.

Incluir hipertensión arterial en el modelo de regresión logística nos permite apreciar la asociación clínica, indicando que la oportunidad de requerir una

amputación se incrementa en 92% cuando se es hipertenso, mas no la asociación estadística, situación similar a la encontrada con falla renal y tabaquismo.

Variable	Odds Ratio	Err. Std.	z	P>[Z]	IC 95%
Aterosclerosis	11.35	6.11	4.51	0.000	3.95 -32.61
Infección	8.78	4.66	4.10	0.000	3.10-24.86
Fallo renal	2.19	0.99	1.75	0.081	0.90-5.31
Alprostadil	0.32	0.15	-2.39	0.017	0.12-0.81
Tabaquismo	2.00	0.93	1.49	0.231	0.80- 5.01
hta	1.92	1.05	1.20	0.231	0.65 – 5.64

Tabla 12. Modelo 5, incluye hipertensión arterial.

7. DISCUSIÓN

7.1 Resumen de los principales hallazgos

En este estudio basado en atenciones intrahospitalarias, el modelo de análisis multivariado seleccionado determina que los factores de riesgo que favorecen las amputaciones en diabéticos ingresados para manejo de isquemia crítica fueron aterosclerosis, infección local o sistémica.

Determina también que adicionar alprostadil etanólico redujo la oportunidad de requerir amputación de forma significativa, efecto que muestra interacción con fallo renal.

Padecer algún grado de fallo renal y el hábito tabáquico no mostraron asociación estadística. Los factores socio-demográficos no mostraron asociación con el desenlace.

7.2 Contraste con la literatura

Padecer aterosclerosis fue en esta investigación, el factor de riesgo que mostró mayor asociación con el desenlace, este resultado muestra concordancia con el concepto ya establecido que por cada 1% de incremento en hemoglobina A1c existe un correspondiente incremento en 26% en el riesgo de padecerla(54). La aterosclerosis instaurada incrementa la necesidad de una amputación mayor en 5 a 10 más en los diabéticos que en los no diabéticos(20).

La tendencia actual de ofrecer tratamiento antibiótico, de forma empírica desde el ingreso, a los pacientes en isquemia crítica estadio IV de Fontaine se basa en que la infección localizada y su repercusión sistémica han sido identificadas como factores de riesgo para amputación(55); asociación que esta investigación confirma desde el análisis bivariado. Para cualquier diabético tener enfermedad vascular aterosclerótica periférica e infección asociada con ulceración, ambas son causas conocidas predominantes de no cicatrización consolidan como la primera causa de amputación tanto en el Reino Unido como en los Estados Unidos de América (34); importante concepto que se destaca en esta investigación.

Al analizar la relación entre fumar y amputación, encontramos publicaciones con resultados diferentes; por un lado, Hamalainen et al. encontraron que la frecuencia de amputación se incrementa con este antecedente; por otro lado, Li

et al. no encontraron relación significativa entre amputación y este antecedente(56).

En esta investigación, ser o haber sido fumador no estuvo asociado con amputación.

Tras recibir Alprostadil Etanólico por vía venosa durante 21 a 28 días, se espera efecto vasodilatador y endotelial antitrombótico y profibrinolítico que proteja frente al proceso isquémico evitando la amputación. Este beneficio ha sido reportado de forma no definitiva, pues a pesar de que se ha encontrado control sobre el dolor isquémico en reposo, cicatrización de úlcera y reducción en amputaciones(57)(58), las recientes guías vasculares globales para el manejo de isquemia amenazante concluyen que no existen datos para soportar que el uso de prostanoïdes reduzca el riesgo de amputación mayor en casos donde no es posible revascularizar; en esta investigación el uso de este prostanoïde indicó protección en el modelo completo seleccionado reduciendo la oportunidad en 70%.

En los pacientes con fallo renal este tratamiento, alprostadil, redujo la oportunidad del desenlace en 87% comparado con los que no lo recibieron.

En cuanto a los factores sociales y demográficos, debemos resaltar que no generaron asociación significativa; su efecto se pierde al incluir en el modelo las variables biológicas, en el caso del estrato socioeconómico; consideramos que esta situación puede estar ligada al hecho de que esta investigación fue realizada en Buga ciudad de procedencia y vivienda de la mayoría de los pacientes del estudio, 92%. Como ya se mencionó en esta ciudad predomina el estrato 2 en el que se ubica 66% de la muestra y tanto los casos como los controles aportan

número similar de participantes en todos los estratos sociales, otorgando comportamiento no diferencial a este factor.

En cuanto a régimen de afiliación, en el análisis encontramos ocupación similar del régimen subsidiado y contributivo en ambos grupos de esta investigación, situación que no favorece la asociación con el desenlace.

El papel que juega la edad se conoce y se establece en esta investigación, la prevalencia de enfermedad arterial se incrementa con la edad, para ambos sexos, generando mayor oportunidad de ser amputado cuanto más años de vida se tengan(51).

Otras condiciones clínicas presentes en enfermos diabéticos que pudieron ser evaluadas como la neuropatía diabética, la retinopatía, el grado de control metabólico o de autocuidado en los pies; no fueron consideradas pues con frecuencia no son reportadas en las historias clínicas en el centro hospitalario donde se realizó esta investigación. Está claro que se requieren investigaciones con mayor cantidad de pacientes y de variables analizadas que permitan mejorar el entendimiento de la totalidad de factores de riesgo asociados con amputaciones en diabéticos.

7.3 Fortalezas y limitaciones del estudio

- Este estudio permite contar con evidencia basada en la práctica. Se ilustra el aprendizaje obtenido del análisis de la información que regularmente se registra en la atención diaria.
- Los factores de riesgo confirmados en este estudio fueron de carácter biológico, conocerlos podrá mejorar la oportuna toma decisiones.

- Esta investigación también estima la utilidad de la única opción farmacológica disponible en Colombia para el manejo de isquemia amenazante, no cubierta por la Unidad de pago por capitación, UPC.
- La base de datos construida servirá de estructura para realizar otros estudios con respecto a la isquemia crítica y las amputaciones en pacientes diabéticos.

En cuanto a las limitaciones, este estudio puede tenerlas relacionadas con la inferencia y generalización de sus hallazgos, debido a que se ajusta a las características específicas del área de estudio, como el estrato socio-económico y la localización geográfica que difieren de otras regiones del país y de los países desarrollados en donde pueden existir estrategias que mejoren el control metabólico de los diabéticos y permitan controlar oportunamente los factores de riesgo. Sin embargo, los hallazgos son útiles puesto que los factores de riesgo identificados han sido frecuentemente reportados en otros estudios en diferentes países.

La calidad de la exploración clínica ofrecida y en general todo lo registrado en las historias clínicas, fuente de los datos de esta investigación, por los médicos generales y especialistas de la FHSJB pudieron generar sesgo de información y también limitación al no poder incluir variables como padecer neuropatía, dislipidemia o compromiso en el estado nutricional.

En las variables aterosclerosis e infección; aunque la cuantificación de su asociación es alta, los intervalos de confianza amplios observados indican menor precisión refiriéndose al grado de aproximación del valor muestral del estimador

con respecto al valor poblacional. Las posibles modificaciones del efecto que pudieron generar las comorbilidades registradas al ingreso de las personas incluidas en esta investigación, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular, falla cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipotiroidismo; no incluidas como variables independientes, puede pensarse que alteran poco en el resultado final dada la baja proporción encontrada y la no significancia en los test de asociación, son necesarios estudios con mayor población y probablemente de tipo prospectivo para establecer la asociación y posible modificación del efecto que estas condiciones clínicas puedan generar sobre el desenlace propuesto.

En cuanto a hipertensión arterial, aunque está demostrada su asociación con desenlaces relacionados con enfermedad cardiovascular y en esta investigación se encuentra en el análisis bivariado, el modelo de regresión logística stepwise en sus modalidades forward y backward la excluyen de los modelos al no obtener significancia estadística en la asociación, al superar el valor máximo de inclusión permitido, $p=0,3403$, Esto puede estar relacionado con el tamaño de muestra, y con los posibles sesgos de información que la extracción de los de datos desde las historia clínica generó.

8. CONCLUSIONES

En conclusión, los diabéticos con ulceraciones agudas en miembros inferiores en los que se confirme vasculopatía aterosclerótica, clínicamente o por imágenes, infección local o con repercusión sistémica, son de mayor riesgo para

amputación mayor o menor en miembros inferiores y por esto deben instaurarse medidas terapéuticas acertadas tan pronto como ingresen.

Recibir tratamiento con alprostadil etanólico podría generar protección frente a la oportunidad de requerir una amputación. La falla renal genera interacción incrementando su efecto protector.

El hábito tabáquico y la falla renal, situaciones biológicas teóricamente relacionadas con amputaciones, no mostraron asociación estadística en esta investigación.

9.- IMPLICACIONES

Para los pacientes y la institución

Tras establecer las asociaciones de las condiciones biológicas y las interacciones entre ellas con la situación sociodemográfica, podrá adecuarse la actual guía institucional de manejo del pie diabético en la FHSJB beneficiando a las personas con diabetes quienes al entender el valor de las variables analizadas en su situación clínica individual, podrán optar por acelerar su proceso de aceptación entendiendo que la adherencia al tratamiento acarrea condiciones metabólicas favorables que podrán retrasar o impedir las amputaciones.

El modelo de atención institucional puede adoptar los resultados que esta investigación arroja, incluyendo considerar más frecuentemente el tratamiento con Alprostadil etanólico, siguiendo las indicaciones para su uso según su ficha

técnica y criterio del equipo tratante para alcanzar reducción en las tasas de amputación y la mortalidad asociada con este procedimiento.

La FHSJB, podrá optimizar el sistema de codificación de las enfermedades en todos los momentos de la atención con el fin de encontrar todos los registros posibles y así contribuir en el desarrollar un registro institucional para el seguimiento de personas con diabetes y aterosclerosis en extremidades.

El investigador ofrecerá una capacitación en el manejo de la isquemia crítica de extremidades inferiores y el pie diabético en la que comparta los puntos más importantes de esta investigación motivando el fortalecimiento de la estructura de atención institucional de las personas con diabetes que ingresan con riesgo de amputación.

Para el sistema de salud

Esta investigación fortalece el conocimiento de la situación epidemiológica de las personas con pie diabético ulcerado y las amputaciones asociadas con este padecimiento en una población colombiana, tanto la atención por medicina general como la especializada deberá incluir la búsqueda temprana de aterosclerosis mediante la exploración de pulsos y la realización de índice tobillo brazo, así como el tratamiento adecuado para la infección que pueda estar agregada.

10.- ESTUDIOS FUTUROS

Estudios futuros que podrían surgir tras realizar esta investigación, incluyen:
Sobrevivencia a 5 años de pacientes diabéticos llevados a amputación mayor no traumática de miembros inferiores.

Principales microorganismos involucrados en el pie diabético y su repercusión en el deterioro de la viabilidad de la extremidad.

Amputaciones en pacientes diabéticos en terapia de reemplazo renal, hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Estado nutricional y metabólico de diabéticos ingresados para manejo de isquemia crítica en miembros inferiores.

Recuperación de la independencia funcional tras amputación mayor no traumática en miembros inferiores en diabéticos, importancia de la rehabilitación.

Compromiso por aterosclerosis en otros focos arteriales en amputados por isquemia crítica.

Ensayo clínico involucrando alprostadil etanólico en personas hospitalizadas para el manejo pie diabético.

11.- REFERENCIAS

1. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL, Ministerio de Salud y Protección Social. Política de Atención Integral en Salud. Repos Inst Digit Minsalud. 2016;97.
2. Ministerio de Salud y Proteccion Social. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia, 2016. Asis 2016. 2016;1–163.
3. Colombia. DG de. Estadísticas Vitales, número de nacimientos y defunciones en Colombia. Total nacional. 2018;

4. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005 Nov;366(9498):1719–24.
5. Henke P, Driver VR, Zinszer KM, Murad MH, Marston W, Hingorani A, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016;63(2):3S-21S.
6. Cristi-Montero C, Celis-Morales C, Ramírez-Campillo R, Aguilar-Farías N, Álvarez C, Rodríguez-Rodríguez F, et al. Diabetes Atlas de la FID. Vol. 8, Diabetes India and Jaslok Hospital President-Elect International Diabetes Federation. 2017. 150 p.
7. Boulton AJM. The diabetic foot: From art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. *Diabetologia*. 2004;47(8):1343–53.
8. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747–55.
9. Naves CCLM. The Diabetic Foot: A Historical Overview and Gaps in Current Treatment. *Adv Wound Care*. 2016;5(5):191–7.
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
11. González E, Pascual I, Laclaustra M. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. 2005;
12. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their

- Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;
13. Kristensen MT, Holm G, Kirketerp-Møller K, Krasheninnikoff M, Gebuhr P. Very low survival rates after non-traumatic lower limb amputation in a consecutive series: What to do? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(5):543–7.
 14. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011;14(5):575–85.
 15. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43(9):1363–79.
 16. Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1331–6.
 17. Storino MA, Contreras MA, Rojano J, Serrano R, Nouel A. Complications of diabetes and its association with oxidative stress: A journey to the endothelial damage. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21(6):392–8.
 18. Graziani L. Comprehensive Approach to Management of Critical Limb Ischemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(9):1–19.
 19. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679–85.
 20. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2007;26(2):81–157.
 21. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy:

- Mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1–34.
22. Jeffcoate W. The Causes of the Charcot Syndrome. *Clin Podiatr Med Surg.* 2008;25(1):29–42.
 23. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: Incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med.* 2002;19(5):377–84.
 24. Association AD. Preventive Foot Care in people with diabetes. (Position Statement). *Diabetes Care.* 2003;26(1):S78–9.
 25. Neves J, Matias R, Formiga A, Cabete J, Moniz L, J F, et al. O Pé Diabético com Infecção Aguda: Tratamento no Serviço de Urgência em Portugal. *Rev Port Cir.* 2013;27:19–36.
 26. Reza Ghotaslou. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care.*
 27. Boulton AJM. The diabetic foot. *Med (United Kingdom).* 2019;47(2):100–5.
 28. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1458–86.
 29. Mañas LR, Bouzon CA, Rodríguez MC. Peripheral Arterial Disease in Old People with Diabetes. *Diabetes Old Age Third Ed.* 2009;26(12):39–49.
 30. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery L a, et al. Causal Pathways for Incident L o w e r- E x t remity Ulcers in Patients. *Diabetes Care.* 1999;22(1):157–62.
 31. LMcGee SR, Boyko EJ. Physical Examination and Chronic Lower-Extremity Ischemia. *Arch Intern Med.* 2013;158:1357–64.

32. Young M. J. Veves, A., Breddy JL. The Prediction of Neuropathic Foot Ulceration Using Vibration Preception Threshold. *Diabetes Care*. 1993;17(6):557–60.
33. Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic. *Diabet Med*. 1997;14(5):357–63.
34. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1):S1-S109.e33.
35. Jakosz N. Book review – IWGDF Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease. *Wound Pract Res*. 2019;27(3):144.
36. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, et al. Lower extremity amputations - a review of global variability in incidence. *Diabet Med*. 2011;28(10):1144–53.
37. Colombia G especialistas pie diabético. PARA EL DIAGNÓSTICO Y. 2019;
38. Behrendt C, Sigvant B, Szeberin Z, Beiles B, Eldrup N, Thomson IA. International Variations in Amputation Practice : A VASCUNET Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56(3):391–9.
39. Lin C, Armstrong DG, Lin C, Liu P. Nationwide trends in the epidemiology of diabetic foot complications and lower-extremity amputation over an 8-year period. 2019;
40. Rodríguez Pérez MDC, Chines C, Pedrero García AJ, Sousa D, Cuevas Fernández FJ, Marcelino-Rodríguez I, et al. Major amputations in type 2 diabetes between 2001 and 2015 in Spain: Regional differences. *BMC*

- Public Health. 2020;20(1):1–8.
41. Geiss LS, Li Y, Hora I, Albright A, Rolka D, Gregg EW. Resurgence of diabetes-related nontraumatic lower-extremity amputation in the young and middle-aged adult U.S. Population. *Diabetes Care*. 2019;42(1):50–4.
 42. Weiss T. Mode of action of prostaglandin E1 in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasa - J Vasc Dis*. 2003;32(4):187–92.
 43. Journal E. Prostaglandin E1 and Arterial Occlusive Disease: Pharmacological Considerations. :549–54.
 44. Enac. COMISIÓN REVISORA SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS ACTA No. 11. 2017;(11):1–367.
 45. Internation Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Seventh. Dunia : IDF. 2019.
 46. Jakosz N. Book review – IWGDF Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease. *Wound Pract Res*. 2019;27(3):144.
 47. Sobhani S, Asayesh H, Sharifi F, Djalalinia S, Baradaran HR, Arzaghi SM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in Iran: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):1–7.
 48. Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *J Vasc Surg*. 2018;68(5):1473–81.
 49. Ministerio de Proteccion Social de la Republica de Colombia,

- COLCIENCIAS, Cendex, S.E.I. S.A, Pontificia Universidad Javeriana.
Encuesta Nacional De Salud 2007, Valle Del Cauca. 2007. 53 p.
50. Basit A, Nawaz A. Preventing diabetes- related amputations in a developing country – steps in the right direction. World Heal Organ.
 51. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg. 2019;69(6):3S-125S.e40.
 52. Díaz P, Fernández P. Investigación: Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. Cad Aten Primaria Actual. 2002;9(1709):148–50.
 53. epidemiology-beyond-the-basics-moyses-szklo-javier-nieto-pdf.pdf.
 54. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45(1 SUPPL.):5–67.
 55. Morris AD, Mcalpine R, Steinke D, Boyle DIR, Ebrahim AR, Vasudev N, et al. Diabetes and lower-limb amputations in the community: A retrospective cohort study. Diabetes Care. 1998;21(5):738–43.
 56. Sayiner ZA, Can FI, Akarsu E. Patients ' clinical charecteristics and predictors for diabetic foot amputation. 2018;3(December):247–51.
 57. Setacci C, De Donato G, Teraa M, Moll FL, Ricco JB, Becker F, et al. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;42(SUPPL. 2).
 58. Ali N, Gandotra V. Evaluation of Efficacy of Prostaglandin E-1 in Peripheral Arterial Disease Patients with Intermittent Claudication : A Randomized

Double Blind Placebo Controlled Study. 2017;19(2):95–8.

