

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA VASCULAR Y ENDOVASCULAR

TITULO

Capacidad predictiva del índice neutrófilo linfocito para valorar riesgo de amputación en el pie diabético en el Hospital Enrique Garcés en el periodo Enero-diciembre 2016-2018

AUTORES

Investigador 1: Cadena Uguña Diana Carolina MD, Médico Postgradista de Cirugía vascular y Endovascular de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Investigador 2: Benítez Torres Verónica Paulina MD, Médico Postgradista de Cirugía vascular y Endovascular de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Director de Tesis: Karina Soledad Garzón Carrera. MD, Médico Especialista en Angiología y Cirugía Vascular

Director Metodológico. Dr. Fausto GadyTorresToala.

AGRADECIMIENTO

A mis padres Elizabeth e Iván y a mis hermanas Úrsula, Tanya y Erika por apoyarme en este camino. A mi esposo Carlos por su ejemplo de dedicación y amor a la profesión. A mi hija Isabella, por ser el motivo de ser quien soy. A mis tutores por sus enseñanzas.

Verónica Paulina Benítez Torres MD.

A mi esposo Julio, mis padres Carlos y Narcisa quienes me han dirigido y apoyado en distintas etapas de mi camino. A mi hijo Nicolás quien es el motor de mi vida.

Diana Carolina Cadena Uguña MD.

DEDICATORIA

A mi hija Isabella, que es la luz de mis días, por quien me esfuerzo siempre para conseguir mis sueños.

Verónica Paulina Benítez Torres MD.

A mi familia a quien con su amor y su apoyo me han ayudado a cumplir mis metas.

Diana Carolina Cadena Uguña MD.

RESUMEN

Introducción: Recientemente se ha definido al índice neutrófilo- linfocito como un biomarcador inflamatorio de fácil disponibilidad, barato y simple, y se lo ha estudiado en relación al pronóstico de múltiples patologías entre ellas pie diabético, asociando el incremento de sus valores con tasas mayores de no cicatrización y pérdida de la extremidad. Sin embargo, no se ha establecido un valor de corte específico.

Objetivo: Identificar la capacidad predictiva del índice neutrófilo-linfocito para valorar riesgo de amputación en el pie diabético en el Hospital Enrique Garcés en el período enero-diciembre de 2016 – 2018

Metodología: Un estudio epidemiológico, observacional, analítico de casos y controles fue conducido en el Hospital Enrique Garcés de la ciudad de Quito, en los que se reclutaron dos grupos de estudio, el correspondiente a pacientes que ameritaron amputación de la extremidad (casos, n=48) y aquellos sin amputación, que solamente requirieron desbridamiento y limpiezas quirúrgicas (controles, n=48). Los datos de los pacientes fueron tomados al revisar la información registrada en Historia Clínica física o Sistema Informático de las variables: sexo, edad, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, consumo de tabaco, índice neutrófilo linfocito, hemoglobina, plaquetas, hemoglobina glicosilada y escala de Texas. Los análisis se realizaron usando el programa estadístico R, mediante el cual se obtuvo los resultados analíticos y comparativos del estudio.

Resultados: Las tasas de amputación se incrementaron conforme el valor de INL se incrementó, desde un 32.0 % (n = 8/25) en el cuartil inferior ($q \leq 0,25$]: INL ≤ 2.65), a un 48.0 % (n = 12/25) en el cuartil medio bajo ($q(0,25; 0,5]$: INL: 2.66; 4.8), un 56.5 % (n = 13/23) para el cuartil medio alto ($q(0,5; 0,75]$: INL: 4.81; 7.94) y finalmente para el cuartil alto ($q(\geq 0,75]$: INL: > 7.94) la tasa de amputaciones fue del 64.0 % (n = 16/25); la tendencia fue lineal y significativa (p = 0.02).

A pesar de la asociación presente, la capacidad predictiva del INL (log INL) en la presente muestra fue baja, el área total bajo la curva ROC fue de: 0.64 (IC95 %: 0.53 - 0.75), valores de $\text{INL} \geq 4.6$ mostraron una sensibilidad (Sens): 65.3 % (IC 95 %: 51.0 - 77.6 %), especificidad (Esp): 61.2 % (IC 95 %: 46.9 - 73.5 %), un rendimiento general de: 63.3 % (IC 95 %: 52.9 - 72.8 %).

En el análisis multivariado, además del valor del INL, solo el valor de la hemoglobina glicosilada se asoció de manera significativa al riesgo de amputación ($p = 0.04$). Los otros factores analizados fueron: edad ($p = 0.74$); sexo ($p = 0.43$); hipertensión arterial ($p = 0.15$); enfermedad renal crónica ($p = 0.98$); consumo de tabaco ($p = 0.99$).

Conclusiones: El índice neutrófilo linfocito no demostró ser un marcador individual como predictor de amputación por su baja sensibilidad y especificidad, sin embargo se encontró asociación lineal y significativa entre su incremento y el aumento de riesgo de amputación.

ABSTRACT

Introduction: The neutrophil-lymphocyte ratio has recently been defined as an inflammatory biomarker of easy availability, inexpensive and simple, and has been studied in relation to the prognosis of multiple pathologies including diabetic foot, where its increased values are associated with a higher rate of no scarring and loss of limb. However, a specific cut-off value has not been established yet.

Objective: Identifying the predictive capacity of the neutrophil-lymphocyte ratio to assess the risk of amputation in diabetic foot at Enrique Garcés Hospital during the period January-December from 2016 to 2018.

Methodology: An epidemiological, observational, analytical case-control study was conducted at the Enrique Garcés Hospital in Quito, in which two study groups were recruited. One corresponding to patients who underwent limb amputation (cases, n=48), and in the other group, patients without amputation, which only required debridement and surgical cleaning (controls, n=48). Patients data was acquired by reviewing the information recorded in the actual Clinical History or Computer System. The variables considered were: sex, age, arterial hypertension, chronic kidney disease, tobacco consumption, neutrophil-lymphocyte ratio, hemoglobin, platelets, glycosylated hemoglobin, and Texas scale. The statistical analysis was performed using “R” program through which analytical and comparative results were obtained.

Results: Amputation rates increased as the INR value increased, from 32.0% (n = 8/25) in the lower quartile ($q \leq 0.25$]: INR \leq 2.65), to 48.0% (n = 12/25) in the low middle quartile ($q (0.25; 0.5)$): INR: 2.66; 4.8), 56.5% (n = 13/23) for the medium high quartile ($q (0.5; 0.75]$): INR: 4.81; 7.94) and ,finally, for the high quartile ($q (\geq 0.75)$): INR: $>$ 7.94) the amputation rate was 64.0% (n = 16/25); the trend was linear and significant (p = 0.02).

Despite the present association, the predictive capacity of the INR (log INR) in the present sample was low, the total area under the curve (AUC) was: 0.64 (95% CI: 0.53 - 0.75), INR values ≥ 4.6 showed: sensitivity (Sens): 65.3% (95% CI: 51.0 - 77.6%), specificity (Esp): 61.2% (95% CI: 46.9 - 73.5%), an overall yield of: 63.3% (95% CI: 52.9 - 72.8%)

In the multivariate analysis, in addition to the INR value, the only variable that was significantly associated with amputation risk is the glycosylated hemoglobin value ($p = 0.04$). For the other variables, the values were: age ($p = 0.74$); sex ($p = 0.43$); arterial hypertension ($p = 0.15$); chronic kidney disease ($p = 0.98$); tobacco consumption ($p = 0.99$).

Conclusions: The neutrophil-lymphocyte ratio did not prove to be an individual marker as a predictor of amputation due to its low sensitivity and specificity, however, a linear and significant association was found between its increase and a higher risk of amputation.

TABLA DE CONTENIDOS

CAPITULO I	11
1 Introducción.....	11
2 Justificación:.....	12
CAPITULO II	14
3 Pregunta de investigación	14
4 Objetivos	15
4.1 Objetivo General	15
4.2 Objetivos Secundarios.....	15
5 Hipótesis.....	15
5.1 Hipótesis general:.....	15
5.2 Hipótesis específicas	15
CAPITULO III	16
6 Marco Teórico	16
6.1 Generalidades.	16
6.1 Severidad del pie diabético	17
6.1.1 Clasificación de lesiones de pie diabético de la Universidad de Texas	18
6.2 Amputaciones.	19
6.2.1 Amputación y su relación con las patologías	20
6.2.2 Amputación y su relación con los parámetros de laboratorio	20
6.3 Infección en el pie diabético	20
6.4 Marcadores	22
6.4.1 Índice Neutrófilo Linfocito.....	24
6.4.1.1 Sensibilidad y especificidad de Índice Neutrófilo Linfocito.....	28
6.4.1.2 Índice Neutrófilo Linfocito y su relación con la neuropatía periférica diabética..	29
6.4.1.3 Índice Neutrófilo Linfocito y su relación con el pie diabético ulcerado	30
6.5 Complicaciones micro y macro vasculares.....	31
6.5.1 Índice Neutrófilo Linfocito y complicaciones micro vasculares.	31
6.1 Índice Neutrófilo Linfocito y otros marcadores.	33
CAPITULO IV	34
7 Materiales y Métodos	34

8	Características de la muestra	35
8.1	Cálculo de la muestra	35
8.2	Delimitación de la Población y Muestra.....	36
9	Criterios de Inclusión y Exclusión.....	36
9.1	Criterios de Inclusión.....	37
9.2	Criterios de exclusión.....	37
10	Tipo de estudio.....	37
11	Método de recolección de información.....	37
12	Análisis Estadístico.....	39
13	Materiales Humanos / Número de investigadores.....	39
14	Aspectos bioéticos.....	40
15	Aspectos administrativos	40
15.1	Materiales.....	40
15.2	Financiero.	40
CAPITULO V		41
16	Resultados.....	41
16.1	Análisis de comparabilidad de grupos	41
16.2	Descriptivos Generales.....	42
16.2.1	Distribución de las lesiones.....	43
16.2.2	Índice Neutrófilo Linfocito (INL).....	44
16.2.2.1	Análisis de la Capacidad predictiva del INL.....	45
16.2.2.2	INL y Hemoglobina Glicosilada	46
16.2.2.3	INL y severidad de la lesión	49
CAPITULO VI		51
17	Discusión y comentarios	51
CAPITULO VII		57
18	Conclusiones.....	57
19	ANEXOS	57
20	Bibliografía	60

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de lesiones de pie diabético de la Universidad de Texas	18
Tabla 2. Comparabilidad de grupos	42
Tabla 3. Resumen de las características de la muestra de estudio.....	43
Tabla 4. Resumen del sistema de estadiaje de para úlceras en pie diabéticos de la Universidad de Texas, en la muestra de estudio.....	44
Tabla 5. Coeficientes y factores de riesgo en el modelo multivariado.....	47
Tabla 6. Valores medios de INL de acuerdo al estadio en la clasificación de Texas.....	50

Índice de Figuras.

Figura 1. : Gráfico de caja para los valores del índice neutrófilo linfocito en los pacientes con y sin amputación.	47
Figura 2. Tasa de amputación de acuerdo con los valores de INL.]	48
Figura 3. Curva ROC para la capacidad predictiva del INL	49
Figura 4. Curva ROC para la capacidad predictiva en el modelo multivariado.....	49
Figura 5. Gráficos de caja que muestran los valores de INL de acuerdo al estadio en la clasificación de Texas	51
Figura 6. Histogramas y Gráficos Q-Q normal para los valores naturales de INL y sus valores con transformación logarítmica	54

CAPITULO I

1 Introducción.

La diabetes mellitus es una enfermedad que está alcanzando una proporción epidémica en todo el mundo. (B, Maldar, Bellad, & Mukhi, 2015). Aproximadamente el 10% de la población general se ve afectada por la Diabetes Mellitus y sus complicaciones (Gocer, Buyukceren, Coskun, Keskin, & Dabak, 2017), lo que lleva al aumento de la tasa de morbilidad y mortalidad, además de la duración de la estancia hospitalaria y los costos de atención médica, debido a las comorbilidades y amputaciones de las extremidades que lo acompañan. Estudios previos han encontrado que las tasas de amputación varían entre 5.2 y 39.4%. (İçer & Durgun, 2017)

La úlceras del pie son consideradas una de las complicaciones importantes de la diabetes, tanto la neuropatía, úlceras y antecedentes de amputaciones, sobrepresión, trauma externo, infecciones e isquemia debida a enfermedad arterial periférica son considerados factores desencadenantes de las úlceras. (İçer & Durgun, 2017)

En el Ecuador ha incrementado el número de casos de diabéticos y se considera la primera causa de muerte en el país; en el año 2010 el censo de discapacidades del MSP estimó la prevalencia de amputaciones del 24 al 27%. (Casanova L, Medina JS, Venegas C., & Moreira L., Monrroy F, 2017)

Según la Clasificación de la Universidad de Texas, la etapa B y el grado 1 se asociaron con la no amputación ($p < 0,001$). Por otro lado, la Etapa D y el Grado 3 fueron los factores principales que afectaron la amputación de la extremidad ($p < 0.01$). (İçer & Durgun, 2017)

El índice Neutrófilo Linfocito representa una combinación de dos marcadores; neutrófilos, que representan el mediador activo no específico que inicia la primera línea de defensa y linfocitos. Por lo que el índice neutrófilo Linfocito se ha definido recientemente como marcador inflamatorio esencial, ya que es fácilmente obtenido de sangre periférica, es simple y barato..(Youssef Moursy, Megallaa, Fadl Mouftah, & Magdy Ahmed, 2015). Se ha probado su utilidad en la relación de mortalidad y eventos cardiacos mayores, como factor pronostico independiente en una variedad de tipos de cáncer, marcador en distintas patologías inflamatorias o infecciosas y en complicaciones post operatorias. (Forget et al., 2017)

Se ha estudiado en pacientes con pie diabético encontrando una asociación, de los valores del Índice neutrófilo Linfocito más altos con tasas mayores de no cicatrización tanto en modelos univariado (odds ratio 5,30, $p = 0,01$) como en modelos multivariados (OR, 13,60; $P = 0,01$). El valor de corte óptimo del Índice neutrófilo Linfocito para la categorización del resultado de curación de heridas (curado / no curado) se estimó como 4.19. La sensibilidad de la prueba en este umbral fue de 0,63 y la especificidad fue de 0,71. (Vatankhah et al., 2017)

Por lo que se mencionó se estudiará la capacidad predictiva del índice neutrófilo linfocito para valorar el riesgo de amputación de la extremidad afectada y se establecerá un valor de corte relacionado con el incremento de un mal pronóstico.

2 Justificación:

El número de pacientes con diabetes mellitus (DM) está aumentando alrededor del mundo(Zhang et al., 2017). Con una incidencia que incrementa más rápidamente en regiones en desarrollo como América Latina y el sudeste asiático que en Europa occidental o América del Norte. Afectando aproximadamente a 30.3 millones de personas en los Estados Unidos en el 2018 («Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes», 2019)

En el Ecuador en la última década ha presentado un incremento considerable de casos y es la primera causa de muerte en el país(Casanova L, Medina JS et al., 2017)

La prevalencia del pie diabético está situada entre el 8% y 13% de los pacientes con diabetes mellitus. La población en riesgo se considera entre los 45 y 65 años. La ulcera del pie en las personas diabéticas se considera una patología grave y que produce grandes costos. (S. & Muralidhar, 2017)

La prevalencia mundial de ulceración del pie diabético fue del 6,3%, la cual fue mayor en la población masculina y en los pacientes con diabetes tipo 2 en relación a pacientes con diabetes tipo 1 (Zhang et al., 2017)

Las úlceras del pie diabético producen disminuciones significativas en la calidad de vida, que incluyen reducción del movimiento, mayor tendencia a caídas y dependencia de otros, pérdida de empleo, ingresos reducidos, mayor riesgo de amputación, visitas recurrentes al médico en búsqueda de atención e incremento de gastos(Markakis, Bowling, & Boulton, 2016)

Las actividades del auto cuidado se ven limitadas, la capacidad de trabajar puede verse afectada temporal o permanentemente por esta condición y las dificultades financieras son un problema importante para muchos pacientes. La mayoría (50% -79%) de los pacientes

con úlceras del pie diabético están desempleados, se han jubilado temprano o no pueden trabajar debido a la úlcera. Las estimaciones conservadoras indican que se pierden cerca de 10 millones de días de trabajo en los Estados Unidos anualmente por úlceras en las extremidades inferiores (Hopkins, Burke, Harlock, Jegathisawaran, & Goeree, 2015)

La presencia de úlcera en el pie diabético puede provocar infección y amputación de la extremidad inferior si no se proporciona la atención apropiada. En el año 2010 el censo de discapacidades del MSP del Ecuador estimó una prevalencia de amputaciones entre el 24 y 27%. En el 2011 se registraron 700 casos de úlceras del pie, que fueron causa del 65% de las amputaciones reportadas (Casanova L, Medina JS et al., 2017)

El índice neutrófilo-linfocito resulta de dividir el número de neutrófilos para los linfocitos, adquiridos mediante un test de contaje de células sanguíneas (biometría hemática), se lo asociado a múltiples patologías como cardiovasculares, oncológicas, disfunción endotelial, gravedad de la enfermedad arterial periférica, se lo ha visto útil para pronosticar la mortalidad de una enfermedad, e incluso amputaciones por lo que se lo considera sencillo y barato es barato de obtener (Vatankhah et al., 2017)

Por lo que nuestro trabajo busca esclarecer la capacidad predictiva que presenta la medición del índice neutrófilo- linfocito para valorar el riesgo de amputación en el pie diabético.

CAPITULO II

3 Pregunta de investigación

Cuál es la capacidad predictiva del índice neutrófilo linfocito para valorar riesgo de amputación en el pie diabético en el Hospital Enrique Garcés, en el periodo Enero-Diciembre 2016-2018?

4 Objetivos

4.1 Objetivo General

Identificar la capacidad predictiva del índice neutrófilo-linfocito para valorar riesgo de amputación en el pie diabético en el Hospital Enrique Garcés en el período enero-diciembre de 2016 - 2018

4.2 Objetivos Secundarios

- Establecer el nivel de corte del índice neutrófilo-linfocito que permita determinar un peor pronóstico en el pie diabético
- Determinar si valores elevados de índice neutrófilo-linfocito se relacionan con mayor severidad según la clasificación *Texas*

5 Hipótesis.

5.1 Hipótesis general:

Un índice neutrófilo linfocito alto ofrece mayor rendimiento predictivo de amputación en el pie diabético en el Hospital Enrique Garcés en el periodo Enero-diciembre 2016-2018

5.2 Hipótesis específicas

Un índice neutrófilo linfocito elevado está relacionado con mayor severidad basados en la clasificación Texas.

Existe relación entre un valor elevado de índice neutrófilo linfocito y un peor pronóstico de evolución en el pie diabético.

CAPITULO III

6 Marco Teórico

6.1 Generalidades.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica y potencialmente incapacitante que está alcanzando una proporción epidémica en muchas partes del mundo y es una gran amenaza creciente para la salud pública mundial. (B et al., 2015)

La prevalencia de diabetes tipo 2 está aumentando a pasos acelerados. En 2012, la diabetes con diagnóstico o sin este en personas de 20 años o más fue de 12.3% en los Estados Unidos. La Organización Mundial de la Salud informó que la prevalencia global de diabetes en adultos mayores de 18 años en el 2014 se estimó en un 9% y la estimación en el número de pacientes con diabetes en todo el mundo se informó de 415 millones en el 2015 (Jeong et al., 2017)

Múltiples problemas socioeconómicos son producidos por las complicaciones de la diabetes. La enfermedad por pie diabético, se ha convertido en la causa más importante de hospitalización, con una duración de la estancia hospitalaria del 20-25%. (Kahraman, Yumun, & Kuzeyli Kahraman, 2014)

En el año 2014 se produjeron 4,9 millones de muertes por la diabetes o sus complicaciones. Se predice que en el mundo existen 387 millones de personas que tiene diabetes y esta cifra se elevara a 592 millones en el año 2035 según la Asociación Internacional de la Diabetes. (B et al., 2015)

6.1 Severidad del pie diabético

Muchos sistemas para la clasificación de las lesiones en el pie diabético han sido planteados para valorar la severidad de esta enfermedad, pero ninguno de ellos se ha fijado como definitivo. (Jeong et al., 2017)

Un sistema de clasificación óptimo según la International Working Group on the Diabetic Foot debería ser el que nos brinde indicaciones para un manejo correcto, probabilidad de cicatrización de la herida, facilite el cálculo de la posibilidad de amputación y un fácil entendimiento del personal de salud. (Beckert, Witte, Wicke, Königsrainer, & Coerper, 2006)

Entre las múltiples clasificaciones descritas, las más frecuentemente utilizadas en el estadiaje de las lesiones de pie diabético son: la clasificación de Meggit-Wagner creada en 1976 y dada a conocer en 1981, la clasificación de lesiones de pie diabético de la Universidad de Texas

publicada en 1996, la clasificación PEDIS desarrollado en el 2003 y renovada en el 2007, el índice de severidad de úlceras diabéticas (DiabeticUlcerSeverity Score-duss)divulgada en el 2006, el sistema de puntuación de la herida de San Eliánpublicada en el 2010, la clasificación de la herida, isquemia e infección del pie (WIFI)realizada en el 2014. (González de la Torre, Mosquera Fernández, Quintana Lorenzo, Perdomo Pérez, & Quintana Montesdeoca, 2012), (Game, 2016), (Chuan, Tang, Jiang, Zhou, & He, 2015), (Beckert et al., 2006), (Huang et al., 2015), (Mathioudakis et al., 2017)

Las clasificaciones del pie diabético utilizan varios parámetros de evaluación entre estos tenemos la presencia de infección, la perfusión de los tejidos, profundidad, ubicación de la ulcera, fase de cicatrización entre otros. Indicando efecto acumulativo y progresivo de todos factores agravan la ulceración del pie diabético y conducen a la amputación del miembro inferior. (González de la Torre, Mosquera Fernández, Quintana Lorenzo, Perdomo Pérez, & Quintana Montesdeoca, 2012)

La clasificación de la Universidad de Texas es una de las más populares. Ha sido utilizada en varios estudios para estatificación de las lesiones del pie diabético, por lo que decidimos recurrir a su uso en nuestro estudio. (Sabir, Kanwal, Shahzad, &Khan, 2018).

6.1.1 Clasificación de lesiones de pie diabético de la Universidad de Texas

Desarrollada en el año de 1996 en la University of Texas Health Science Center de San Antonio, por Lavery y Armstrong, estudia a las lesiones en base a 2 parámetros principales: profundidad y existencia de infección y/o isquemia (González de la Torre et al., 2012)No es un sistema de puntuación como tal, pero las calificaciones más altas y los estadios más altos se asocian con peores resultados. Tabla 1 (Game, 2016)

Tabla 1. Clasificación de lesiones de pie diabético de la Universidad de Texas

<i>Clasificación de lesiones de pie diabético de la Universidad de Texas</i>				
Estadio	Grado			
	0	I	II	III

A	Lesiones pre o postulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial no involucra tendón, cápsula o hueso	Herida a tendón o cápsula	Herida penetrante a hueso o articulación
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

Nota. Recuperado de *Classifications of injuries on diabetic foot. A non-solved problem.* (González de la Torre et al., 2012)

6.2 Amputaciones.

Estudios han reportado que los pacientes diabéticos tienen 10 a 15 veces más probabilidades de someterse a una amputación en relación a una persona sin esta enfermedad. Se predice que un 15% de pacientes diabéticos pueden desarrollar una ulcera a nivel del pie y el 5 al 8% de los cuales requerirán una amputación mayor a pesar de cualquier tipo de manejo o tratamiento que hayan recibido. (Kim et al., 2018)

El reto para el médico que maneja heridas, es salvar las extremidades inferiores, y disminuir la tasa de amputación. (Baumfeld et al., 2018). Es importante tomar en cuenta la presencia de ciertos parámetros que se asocian con cicatrización pobre y necesidad de amputación como son una historia previa de ulcera en el pie, hipertensión, neuropatía, hemoglobina baja, niveles altos de proteína C reactiva, un índice tobillo brazo bajo y niveles altos de procalcitonina. (Acar & Kacira, 2017)

En las primeras etapas de la ulcera en la extremidad inferior, el tratamiento enfocado al cuidado de la herida, desbridamiento y colgajos pueden resultar en curación de la herida; en cambio en las etapas avanzadas de la enfermedad la amputación es la única opción. Sin embargo, predecir el mejor nivel de amputación y el pronóstico asociado representa un desafío para los médicos. (Gocer et al., 2017)

Para la determinación del nivel de amputación se involucra tanto la parte clínica y el juicio del cirujano, enfocándose en el estado y calidad de los tejidos blandos, la vascularidad y la

afectación ósea. La valoración conjunta de la perfusión, usando la palpación de los pulsos proximales, el índice tobillo brazo y el uso del ultrasonido doppler, así como la evaluación de la isquemia usando test no invasivos que incluyen la medición de la presión sanguínea del tobillo y del dedo, presión de perfusión de la piel y oximetría cutánea, que permiten predecir la cicatrización de la herida. (Pan, Chen, Wu, Han, & Ho, 2018)

Se define como amputación mayor a la realizada sobre el nivel del tobillo, y amputación menor si se realiza a un nivel inferior. Las amputaciones menores incluyen la amputación parcial o total del dedo, resección parcial o total de un rayo, y amputación proximal del pie (amputaciones transmetatarsianas, Lisfranc, Chopart y de Syme).

6.2.1 Amputación y su relación con las patologías

En estudios se han demostrado que la duración de la Diabetes Mellitus es un factor influyente sobre la amputación y fue significativamente menor, en comparación con el grupo sin amputación. La hipertensión, arteriopatía periférica, enfermedad renal, gastrointestinal, pulmonar, osteomielitis y una úlcera correspondiente a las clasificaciones Wagner-Meggitt de Grado 3 y 4 o de la Universidad de Texas, etapa C, D y Grado 3 tuvieron un efecto mayor para la amputación. (İçer & Durgun, 2017)

6.2.2 Amputación y su relación con los parámetros de laboratorio

Los valores de glóbulos blancos, Proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, hemoglobina, albúmina, hemoglobina glicosilada superior a 7.5% y triglicéridos ≥ 150 mg son factores que afectan significativamente la amputación (Namgoong, S., Jung, S., Han, S.-K., Jeong, S.-H., Dhong, E.-S., & Kim, W.-K. 2016); (Pemayun et al; 2015); (İçer & Durgun, 2017).

6.3 Infección en el pie diabético

La infección en el pie diabético es un problema grave, se estima que un 10% al 25% de los pacientes diabéticos desarrollan una úlcera en el pie y el 60% de estas están infectadas. Las

ulceras en el pie diabético son la razón más común de hospitalización y operaciones en paciente con diabetes. La infección puede ser clasificada como leve, moderado y severo según la Guía de práctica clínica 2012 de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Americana para el diagnóstico y tratamiento de infecciones en el pie diabético(Yapıcı et al., 2017)

Marcadores inflamatorios como Proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, procalcitonina pueden ayudar a distinguir úlceras no infectadas de infectadas, si los valores de la velocidad de eritrosedimentación son mayores que 70 mm / h se considera uno de los marcadores más potentes para el diagnóstico de osteomielitis en el pie diabético. Asten et al evaluaron 24 pacientes con osteomielitis del pie diabético y encontró el valor inicial de Velocidad de eritrosedimentación de 78 mm / h, Ertugrul et al. informó que la Velocidad de eritrosedimentación ≥ 65 mm / h junto con un tamaño de herida ≥ 2 cm² fueron niveles de umbral significativos para el diagnóstico de osteomielitis en el pie diabético. (Yapıcı et al., 2017)

Kahramanca et al. informó valores de Índice neutrófilo Linfocito significativamente más altos en pacientes que requirieron más de un desbridamiento que en los que requerían solo uno, Lou et al, mostró que el índice neutrófilo linfocito predice independientemente la amputación en isquemia crítica del miembro sin operación. (Yapıcı et al., 2017)

Se realizó un estudio en pacientes con infección de pie diabético, incluyeron a 75 pacientes (25 desbridamiento / drenaje, 25 con amputación, y 25 algún procedimiento de cirugía) estudiaron índice neutrófilo linfocito, Proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación. El 100% de los amputados tuvieron osteomielitis, el 68% de los que sometieron a

desbridamiento / drenaje y el 44% de los que se sometieron a cirugía. El valor medio de Índice neutrófilo Linfocito en el grupo de pacientes amputados fue más alto que en los que tenían desbridamiento y aquellos sin cirugía. El valor promedio de Proteína C reactiva en pacientes amputados y pacientes con desbridamiento fueron más altos que en pacientes sin ningún procedimiento de cirugía. La velocidad de eritrosedimentación en pacientes amputados y los sometidos a desbridamiento fueron más altos que los pacientes sin ningún procedimiento de cirugía. No se encontraron diferencia significativa entre los niveles de Hemoglobina glicosilada entre los tres. Los valores iniciales de Índice neutrófilo Linfocito y Velocidad de eritrosedimentación fueron significativamente mayores en pacientes con osteomielitis por lo que concluyeron que el índice neutrófilo linfocito tiene un valor predictivo en el desarrollo de osteomielitis y en la progresión a la amputación en pacientes con infección de pie diabético .(Yapıcı et al., 2017)

6.4 Marcadores.

El proceso inflamatorio juega un rol importante en la patogénesis de la diabetes tipo 2 debido a que precede el inicio de la enfermedad. La inflamación subclínica promueve las alteraciones metabólicas y el desarrollo de complicaciones vasculares tardías, que son la principal causa de morbilidad y mortalidad; la inflamación crónica acelera alteraciones microangiopáticas, macroangiopáticas e insulino resistencia con su degeneración en diabetes tipo 2 (Youssef Moursy et al., 2015)

En personas diabéticas con complicaciones tanto micro y macrovasculares se ha involucrado en el desarrollo de la aterosclerosis, proceso inflamatorio y disfunción endotelial a varias citoquinas inflamatorias como IL-1 β , TNF- α , IL-6 (Youssef Moursy et al., 2015)

La inflamación crónica contribuye a la ocurrencia y desarrollo de neuropatía periférica en pacientes diabéticos. El factor nuclear kB (NF-kB) puede ser inducido por hiperglucemia y estrés oxidativo lo que estimulará la respuesta inflamatoria aumentando la expresión de ICAM-1, citoquinas proinflamatorias y quimiocinas. La sobreexpresión de ICAM-1 produce la reunión de células inflamatorias las que liberan grandes cantidades de citoquinas para reclutar más células inflamatorias. Mieloperoxidasa y especies reactivas de oxígeno se liberan durante la activación de neutrófilos, lo que conduce a estrés oxidativo e inflamación persistente. Estas cascadas en respuestas inflamatorias eventualmente conducirán a un aumento en neutrófilos. (Xu et al., 2017)

La Diabetes Mellitus tipo 2 y sus complicaciones puede estar asociado con linfopenia debido al aumento del daño oxidativo del ADN y la apoptosis en la sangre periférica. (Xu et al., 2017)

La inflamación sistémica se puede medir usando una variedad de marcadores bioquímicos y hematológicos. Aunque se han identificado nuevos biomarcadores específicos de la enfermedad, la mayoría de los cuales son lentos y costosos. Un biomarcador ideal sería algo que se puede medir derivado del análisis de sangre de rutina realizado, también debería tener un alto predictivo valor para los factores de riesgo de interés. (Venkatraghavan et al., 2015)

Los estudios observacionales han investigado el papel de la proteína C reactiva y el recuento total de leucocitos en diferentes condiciones crónicas. La inflamación de bajo grado medida

por el recuento de glóbulos blancos se ha relacionado con los factores de riesgo tradicionales de las enfermedades crónicas, es decir, el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión y los niveles elevados de triglicéridos. (B et al., 2015) Se ha demostrado que un recuento elevado de neutrófilos se correlaciona con peores resultados en pacientes con eventos coronarios agudos. (Venkatraghavan et al., 2015)

6.4.1 Índice Neutrófilo Linfocito

El índice Neutrófilo Linfocito representa una composición de dos marcadores; linfocitos y los neutrófilos, que personifican el mediador activo no específico de primera línea de defensa. (Youssef Moursy et al., 2015) Lo que podría hacer al índice Neutrófilo Linfocito superior a otros parámetros de leucocitos es su estabilidad con menos interferencia de otros factores fisiológicos, patológicos y físicos. (Xu et al., 2017) Por lo tanto, un índice neutrófilo Linfocito se ha señalado como un marcador primordial, ya que puede ser calculado de forma simple y obtenido del conteo de una muestra de sangre (Youssef Moursy et al., 2015) Calcular el Índice neutrófilo Linfocito es más sencillo y económico que medir otras citocinas inflamatorias, como IL-6, IL-1 β y TNF- α . (B et al., 2015)

Escasos ha sido los estudios que indican a la neutrofilia y la linfocitopenia como predictores independientes de muchas patologías incluidas las complicaciones de la diabetes. (Youssef Moursy et al., 2015) Los mediadores inflamatorios de los neutrófilos causan daño endotelial; en cambio, los linfocitos tienen una acción reguladora de los neutrófilos y un rol antiaterosclerótico. Una actividad incrementada de los neutrófilos, se expresa como un Índice Neutrófilo Linfocito alto, el cual puede representar daño endotelial ocasionando resultados desfavorables de la herida en pacientes diabéticos. (Vatankhah et al., 2017)

Linfocitopenia puede ser el resultado de una alteración en inmunidad. Por lo tanto, un índice neutrófilo Linfocito elevado puede revelar el estado funcional del sistema inmune en el proceso de inflamación crónica. (Xu et al., 2017)

La respuesta inmune que se genera a diversos estímulos fisiológicos puede expresarse mediante incremento del conteo de neutrófilos y el decremento del conteo de linfocitos, el índice neutrófilo Linfocito puede indicarse para evaluar la gravedad de la enfermedad (B et al., 2015)

El Índice neutrófilo Linfocito es efectivo en el pronóstico de mortalidad postquirúrgica en pacientes tromboembólicos. (Metineren & Dülgeroğlu, 2017), así como un predictor de la mortalidad y la respuesta a la quimioterapia en pacientes oncológicos, la complejidad de la enfermedad arterial periférica, disfunción endotelial sistémica, y enfermedades cardiovasculares. (Vatankhah et al., 2017).

Se asociado la respuesta inflamatoria sistémica a muchas enfermedades vasculares, los cambios endoteliales son comunes en la Diabetes Mellitus y están asociados con altos niveles de glucosa, se correlaciona la enfermedad arterial periférica con el grado de inflamación. (Metineren & Dülgeroğlu, 2017)

La relación entre linfocitos y neutrófilos es un indicador potencial de inflamación en la diabetes mellitus. Poco se sabe y se ha divulgado sobre la relación de linfocitos neutrófilos y su correspondencia con las enfermedades crónicas prevalentes en la población general. (B et al., 2015)

Varios estudios han explorado la relación entre la inflamación sistémica y la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes. Se han detectado diferencias significativas en el

recuento total de leucocitos, neutrófilos y monocitos entre pacientes con diabetes y sujetos sanos. También determinaron que el índice neutrófilo Linfocito es significativamente alto en presencia de complicaciones isquémicas. (B et al., 2015)

Se realizó un estudio en el hospital Belgaum, Karnataka, India, 2014 – 2015, se incluyeron a pacientes ingresados con complicaciones de diabetes mellitus, excluyendo a los que presentaban infección activa, leucocitosis, tumores malignos o con uso de esteroides. Fueron examinados para detectar neuropatía diabética, nefropatía y retinopatía. Se obtuvo una relación de neutrófilos a leucocitos a partir del hemograma. Tanto la hipertensión y la cardiopatía isquémica no mostraron alteraciones en el Índice neutrófilo linfocito. El valor medio relativo del Índice neutrófilo Linfocito fue de 3.85 que se asocio con complicaciones microvasculares. Los resultados mostraron que los valores de Índice neutrófilo Linfocito fueron significativamente más altos en los pacientes diabéticos con complicaciones (nefropatía y retinopatía) que en los pacientes diabéticos sin complicaciones microvasculares y los controles sanos. (B et al., 2015)

Otro estudio examinó la relación del Índice neutrófilo Linfocito, con la presencia de inflamación sistémica en presencia de úlcera en el pie diabético. Se incluyeron a 62 pacientes diabéticos (31 diabéticos con úlceras, y 31 sin úlceras). El análisis reveló que el Índice neutrófilo Linfocito se correlacionó con la edad, urea en suero, creatinina, Glóbulos blancos, porcentaje de neutrófilos, porcentaje de linfocitos, colesterol total, colesterol HDL. (Kahraman et al., 2014)

Un estudio realizado para calcular la asociación entre el Índice neutrófilo Linfocito y los efectos del tratamiento de úlceras en el pie diabético, que se observaron hasta la cicatrización

completa, amputación (menor o mayor) o el último seguimiento clínico. El 20% se curó, 48% se sometieron a una amputación menor, 13% amputación mayor y el 18% se convirtieron en heridas crónicas. La media del Índice neutrófilo Linfocito fue de 3.70 en curación completa, 6.97 en amputación menor, 8.72 amputación mayor y 8.46 heridas crónicas. Los valores de Índice neutrófilo Linfocito más altos se asociaron significativamente con tasas más altas de no cicatrización. El valor de corte óptimo del Índice neutrófilo Linfocito para la categorización del resultado de curación de heridas (curado / no curado) se estimó como 4.19. La sensibilidad de la prueba en este umbral fue de 0,63 y la especificidad fue de 0,71. (Vatankhah et al., 2017)

Aunque en otros estudios han cuestionado la utilidad de medición del Índice Neutrófilo Linfocito, como en una revisión retrospectiva que incluyó 380 pacientes con complicaciones del pie diabético. Los resultados primarios se consideraron un pie funcional, úlcera no infectada, osteomielitis e infección del tejido blando. No hubo relación entre el diagnóstico clínico y la PCR, o la Velocidad de eritrosedimentación o el Índice neutrófilo Linfocito. Sin embargo, hubo una relación significativa entre el diagnóstico clínico y glóbulos blancos en el seguimiento. (Ong, 2015)

Se ha puesto a duda sobre la utilidad del Índice Neutrófilo Linfocito diciendo que la proporción de neutrófilos a linfocitos varía con el paciente, edad e índice de masa corporal. No hay valores de corte estándar para la relación de neutrófilos a linfocitos para determinar si es anormal o no. Además esta relación puede verse afectada por muchas condiciones que pueden convivir con la diabetes, como la neuropatía periférica, enfermedad de la arteria coronaria, y enfermedad renal, lo que altera su especificidad y su utilidad como herramienta de pronóstica. (Bakshi, 2017)

Aunque en los estudios realizados se ha encontrado asociación del Índice neutrófilo Linfocito con la edad e índice de masa corporal, otros estudios han evaluado valores normales del Índice neutrófilo Linfocito en poblaciones sanas (rango, 0.8-2.96, dependiendo de la edad). (Bakshi, 2017)

6.4.1.1 Sensibilidad y especificidad de Índice Neutrófilo Linfocito

Se han propuesto diferentes valores de umbral de Índice Neutrófilo Linfocito como predictores de resultados en distintos ámbitos. Los valores sugeridos suelen ser mayores a 5. En un estudio, los pacientes con isquemia de extremidades que tuvieron un Índice Neutrófilo Linfocito > 5 obtuvieron tasas de mortalidad más elevadas durante 5 años de seguimiento. En otro estudio, Índice Neutrófilo Linfocito ≥ 5.25 en pacientes con isquemia crónica de las extremidades predijo mortalidad por todas las causas con sensibilidad del 69% y especificidad del 71%. En otro estudio, Índice Neutrófilo Linfocito preoperatorio ≥ 5.2 pronosticó una amputación temprana (30 días después de la cirugía) y parcial (total) con sensibilidad y especificidad de 83 % y 64% y 63% respectivamente. Además, Índice Neutrófilo Linfocito > 5.67 predijo mortalidad en accidente cerebrovascular isquémico agudo con sensibilidad de 81.7% y especificidad de 65.8%. En otro estudio se probó que el valor óptimo de Índice neutrófilo Linfocito para predecir la curación de la úlcera e el pie diabético es 4.2; sin embargo, este valor no es válido independientemente para pronosticar la curación de la úlcera del pie diabético con alta sensibilidad y especificidad (63% y 71%). (Vatankhah et al., 2017)

6.4.1.2 Índice Neutrófilo Linfocito y su relación con la neuropatía periférica diabética.

La neuropatía periférica diabética es una de las complicaciones crónicas más comunes de la diabetes. Afecta más del 50% de los pacientes, el 20% de ellos se presentan con dolor o uno o más de estos síntomas (adormecimiento, hormigueo o sensación urente en las piernas). (Akintoye et al., 2018).

Nervios periféricos son afectados por la neuropatía diabética entre ellos a nervios motores, dolorosos y al sistema nervioso autónomo, sin embargo, la afectación a fibras sensitivas es el primer estadio de la neuropatía diabética, cuyo tratamiento inadecuado o falta de control preciso de glucosa, condicionará a daños del sistema nervioso motor y autónomo. (Vinik & Mehrabyan, 2004)

La neuropatía motora conduce a pérdida de la inervación intrínseca muscular, originando deformidades del pie, úlceras y es la causante de alrededor del 60% de las amputaciones no traumáticas en el año, teniendo un impacto de esta manera en la calidad de la vida. (Xu et al., 2017)

La hipótesis actual sobre el mecanismo relacionado a neuropatía diabética dolorosa apunta a interacciones neuroinmunes que favorecen al inicio y permanencia del dolor en la diabetes. (Bishnoi, Bosgraaf, Abooj, Zhong, & Premkumar, 2011)

Se ha estudiado al índice neutrófilo –linfocito como un novedoso marcador para determinar inflamación, el cual en enfermedades como el cáncer y patologías cardiovasculares ha demostrado ser un agente altamente sensible en la determinación de los resultados pronósticos. (Guo et al., 2019)

En un estudio realizado por Liu et al,(2017) se demostró que los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con niveles altos de INL tienen mayor probabilidad de desarrollar neuropatía periférica y podría ser usado para monitorizar el desarrollo y la progresión de la neuropatía periférica(Kahraman et al., 2014)

6.4.1.3 *Índice Neutrófilo Linfocito y su relación con el pie diabético ulcerado*

A lo largo de la vida de los pacientes diabéticos casi el 15% desarrollan úlcera en su pie y el 14 al 24% de estas degeneran en amputaciones de extremidades inferiores. En los países desarrollados, el pie diabético es la causa más frecuente de amputaciones de extremidades inferiores no traumáticas. Los principales factores de riesgo para que los pacientes diabéticos desarrollen úlceras en el pie incluyen la pérdida de la capacidad de protección debido a neuropatía, úlceras y amputaciones previas, sobrepresión, trauma externo, infecciones e isquemia debida a enfermedad arterial periférica. (İçer & Durgun, 2017)

Las úlceras del pie diabético son heridas crónicas y muy complejas, suelen caracterizarse por presentarse junto con neuropatía, isquemia e infección, son consideradas heridas complejas y crónicas que alteran la calidad de vida, morbilidad y mortalidad. Las personas que presentan úlceras diabéticas tienen probabilidad incrementada de muerte temprana, infarto agudo de miocardio, amputación de las extremidades inferiores y accidente cerebrovascular fatal. (Metineren & Dülgeroğlu, 2017)

Las úlceras del pie diabético se relacionan con una elevación de la admisión hospitalaria, costos médicos, discapacidad y mortalidad, por lo que es importante la detección temprana, el manejo precoz y oportuno. (Jeong et al., 2017)

El riesgo de infección está aumentado en los pacientes diabéticos por su alteración del metabolismo, también se acompaña de una cicatrización defectuosa como consecuencia de una sucesión de mecanismos que incluyen: reducción de respuesta celular y de factores de crecimiento, descenso del flujo sanguíneo periférico, disminución de la angiogénesis local, alteración de la función de neutrófilos, y la síntesis proteica. (Metineren & Dülgeroğlu, 2017)

Las úlceras graves del pie diabético pueden ser fatales debido a la respuesta inflamatoria sistémica y sepsis. Los neutrófilos apoyan la adhesión y movilización de monocitos y median la respuesta inflamatoria por medio de agregación plaquetaria, radicales citotóxicos libres derivados del oxígeno, y enzimas hidrolíticas. En el estudio realizado por Kahraman, (2014) se

constata la relación existente entre un nivel mayor de índice neutrófilo linfocito en los pacientes ulcerados en relación a los no ulcerados(Kahraman et al., 2014)

6.5 Complicaciones micro y macro vasculares.

Un gasto económico substancial es producido por las complicaciones diabéticas microvasculares (neuropatía, nefropatía y retinopatía) y las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, apoplejía, accidente cerebro vascular y enfermedad vascular periférica). La nefropatía diabética es la causa más común de enfermedad renal en etapa terminal. (B et al., 2015)

En el mundo se realizan múltiples amputaciones de miembros inferiores a causa de la diabetes, por ejemplo en Estados Unidos se realizaron 73,000 amputaciones en el año 2010. Una persona diabética tiene un riesgo incrementado de desarrollar ulcera de 7.8 veces y 10.1 veces más de perder una extremidad.(Jeong et al., 2017)

6.5.1 Índice Neutrófilo Linfocito y complicaciones micro vasculares.

La hiperglucemia permanente, alteraciones metabólicas, enzimáticas y microvasculares son la causa de neuropatía en pacientes diabéticos. Para el desarrollo de la polineuropatía diabética se asociado a los trastornos de hipercoagulabilidad, permeabilidad microvascular causando por la producción innata de TNF- α que lleva a una lesión nerviosa. (Youssef Moursy et al., 2015)

Actualmente, hay evidencia de que la retinopatía diabética y otras complicaciones de la diabetes se pueden considerar como un estado de inflamación generalizada. Se realizó un estudio en la Universidad de Alejandría analizando 280 sujetos diabéticos, el grupo I incluyó

108 con una complicación microvascular (retinopatía, nefropatía y / o neuropatía), el grupo II 92 pacientes sin complicaciones y el grupo III con 80 sujetos sanos. Los del grupo I obtuvieron un mayor Índice neutrófilo linfocito comparado otros grupos, mientras los valores de índice neutrófilo linfocitos no fueron diferentes entre sujetos sanos o diabéticos sin complicaciones microvasculares.(Youssef Moursy et al., 2015)

En un estudio realizado Turquía y otro llevado a cabo por Yue S et al en la ciudad de Shenyang, China coincidieron que valores de Índice neutrófilo linfocito de los pacientes diabéticos con retinopatía fueron más altos que los pacientes sin retinopatía. En contraste, Ciray H et al, en Karaman, descubrió que el Índice neutrófilo Linfocito no era diferente entre pacientes con y sin retinopatía diabética. (Youssef Moursy et al., 2015)

La nefropatía diabética es una complicación diabética común, se ha relacionado que el aumento leucocitos se relacionan con incremento de la excreción urinaria de albúmina. Asfar B et al, Konya realizaron un estudio en Turquía, demostrando que el Índice neutrófilo Linfocito puede estar relacionado con la nefropatía diabética y se ha relacionado como indicador de enfermedad renal en etapa terminal Huang W et al, en China, descubrieron que los valores de la relación de linfocitos con neutrófilos eran significativamente más altos en pacientes diabéticos con evidencia de nefropatía (2.48 ± 0.59) que en pacientes diabéticos sin nefropatía (2.20 ± 0.62) y sujetos sanos de control (1.80 ± 0.64). De forma similar, Asfar B estudió la relación entre la proporción de neutrófilos y linfocitos, la proteína urinaria y la excreción de albúmina en pacientes diabéticos tipo 2 que fueron recientemente diagnosticados, e informó que el aumento del Índice neutrófilo Linfocito se asoció independientemente con la proteína urinaria de 24 horas y la excreción urinaria de albúmina

en pacientes turcos diagnosticados recientemente con diabetes tipo 2. (Youssef Moursy et al., 2015)

6.1 Índice Neutrófilo Linfocito y otros marcadores.

Se han investigado muchos factores predictivos diferentes para la curación exitosa de la úlcera y la amputación en pacientes con Diabetes Mellitus e informaron que las concentraciones más altas de cistatina C se asociaron con problemas de curación de la úlcera. (Gocer et al., 2017)

Se realizó un estudio para medir el rendimiento predictivo de Glóbulos blancos, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación e índice neutrófilo linfocito anormales para distinguir entre pies diabéticos infectados y no infectados. Se demostró que la elevación de más de un marcador inflamatorio proporciona mayor valor de diagnóstico y monitoreo que solo un marcador. La combinación de niveles elevados de glóbulos blancos e índice neutrófilo linfocito > 3.5 como resultado una sensibilidad mejorada (52.5%) y especificidad (91.7%). (Ong et al., 2017)

Algunos estudios han indicado que los recuentos elevados de plaquetas pueden desencadenar oclusión vascular y trombosis venosa profunda. La congestión venosa de la extremidad inferior puede conducir a úlceras venosas y complicaciones de la herida. También se sabe que un índice plaqueta linfocito elevado aumenta la incidencia de embolia pulmonar y patologías cardíacas. (Gocer et al., 2017)

Se ha relacionado la proporción preoperatorio de los índices plaquetas / linfocitos (PLR) y neutrófilos / linfocitos con complicaciones de la herida, re-amputaciones y mortalidad en pacientes diabéticos, estudiando a 258 pacientes con amputaciones de miembros inferiores debido a la diabetes. Las muertes postoperatorias se clasificaron en las que ocurrieron dentro de los primeros 6 meses (Grupo I), de 6 meses a 1 año (Grupo II), de 1 a 3 años (Grupo III) y mayores de 3 años (Grupo IV). No se encontraron diferencias significativas entre los Grupos I a IV en la concentración de hemoglobina o PLR, pero el índice neutrófilo linfocito fue significativamente mayor en el Grupo I, los pacientes con un alto índice neutrófilo linfocito preoperatorio y amputación por encima de la rodilla tenían una tasa de mortalidad más alta. El PLR (índice plaqueta linfocito) no es un marcador de pronóstico adecuado para los pacientes sometidos a amputación debido a la diabetes. (Gocer et al., 2017)

CAPITULO IV

7 Materiales y Métodos

Las variables cuantitativas se reportaron como promedio \pm desviación estándar ($\bar{x} \pm DE$), o como mediana \pm desviación absoluta de la mediana ($M \pm MAD$) o con sus respectivos intervalos intercuartílicos (RIQ). Las variables cualitativas se reportan con sus frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Los análisis para las variables cuantitativas se realizaron previa verificación de supuestos de normalidad, se usó la prueba de *Shapiro-Wilk* además de verificación con gráficos quantile-quantile (QQ-Plot); de ser necesario se realizaron transformaciones y se verificó su

comportamiento, para el INL este fue la transformación logarítmica (log), sin embargo, los hallazgos se reportaron en sus unidades naturales.

Se usó la prueba de *t de Student* para grupos independientes para la comparación entre los grupos de interés, o su equivalente no paramétrico (*Wilcoxon*), cuando se usaron métodos no paramétricos los intervalos de confianza se estimaron con resamplio (*bootstrapping*).

Las comparaciones múltiples se realizaron luego de verificar homogeneidad de varianzas con el *test de Levene* usando el valor de medianas; se aplicó ANOVA en un sentido o su equivalente no paramétrico (*Kruskal-Wallis*), las comparaciones *post-hoc* se realizaron con el método de rangos con ajuste para pruebas múltiples con el método de *Holm*.

Para las variables cualitativas, se usó pruebas de independencia para proporciones con χ^2 de Pearson, la prueba exacta de Fisher se usó en caso necesario, para tendencias se usó la prueba de χ^2 para tendencias en proporciones.

El análisis multivariado y predictivo se realizó con *regresión logística* la valoración de riesgo se reportó como *Odds Ratios ajustados* (OR_{adj}), se seleccionaron los mejores puntos de corte con el método de *Youdeny* se reportaron junto con los valores de sensibilidad y especificidad; en todos los casos se indican además sus respectivos intervalos de confianza al 95 %, se construyeron curvas receptor operador (ROC).

Para todas las comparaciones se consideraron significativos valores inferiores al 5% ($p \leq 0,05$). Los análisis y gráficos se realizaron usando el programa estadístico R.

8 Características de la muestra

8.1 Cálculo de la muestra

La muestra fue calculada con el programa OpenEpi, usando la opción de cálculo del tamaño de la muestra para comparar dos medias, los valores requeridos para el cálculo son; un intervalo de confianza bilateral del 95%, un poder estadístico del 80%, un radio deseado del tamaño de la muestra del grupo 2 al grupo 1 de 1, tomando como referencia los resultados hallados en la publicación de (Demirdal & Sen, 2018) la media del Grupo 1 (Amputados) corresponde a 11.2 con una desviación estándar de 9.4, mientras que la media del Grupo 2 (No amputados) corresponde a 6.6 con una desviación estándar 6.8, obteniendo de este modo un tamaño de muestra de 100 pacientes, 50 casos para el grupo de Amputados y 50 casos para el grupo de No amputados

8.2 Delimitación de la Población y Muestra.

El estudio se realizará en pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

9 Criterios de Inclusión y Exclusión.

9.1 Criterios de Inclusión

- Paciente con diagnóstico de pie diabético Texas grados I- III categorías A, B, C o D que acudan al servicio de cirugía vascular en Hospital Enrique Garcés en periodo de Enero-Diciembre 2016-2018

9.2 Criterios de exclusión

- Diabetes Mellitus tipo 1
- Diabetes Mellitus gestacional
- Lesión de pie diabético Texas 0
- Cualquier enfermedad grave, como cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca y malignidad
- Infección activa de otro sitio.
- Pacientes con esteroides.
- Úlceras de pie o gangrena no relacionadas con Diabetes Mellitus
- Pacientes fallecidos durante la hospitalización

10 Tipo de estudio.

Es un estudio epidemiológico, observacional, analítico de casos y controles

11 Método de recolección de información.

Se reclutaran dos grupos de estudio , el primero conformado por lo casos, conformados por aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que hayan sido sometidos a una amputación mayor o menor de la extremidad, el segundo grupo conformado por los pacientes controles, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y no hayan sido sometidos a amputación durante su estancia hospitalaria, los datos de recolectarán tanto de las historias clínicas con solicitud a servicio de estadística así como del sistema electrónico del servicio de cirugía vascular, se tomará la información demográfica como edad, sexo, presencia de

comorbilidades asociadas como hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, antecedentes de tabaquismo y la clasificación de severidad de la lesión del pie según la escala de la Universidad de Texas, además se registrará si el paciente requirió amputación mayor o menor de la extremidad

Se recogerán los resultados de exámenes presentes en las historias clínicas y en sistema informático Datalab obtenidos al ingreso del paciente como índice neutrófilo-linfocito, hemoglobina, plaquetas, el valor de hemoglobina glicosilada se obtendrá a las 24 horas de su ingreso.

El procedimiento ordenado para la recolección de Datos por cada paciente se simplifica a continuación:

1. Reclutamiento del Paciente: Se reclutaran 2 grupos de pacientes, el primer grupo de casos que serán los pacientes que ingresaron a hospitalización del servicio de Cirugía Vascular con una lesión en el pie según clasificación de TEXAS con grado mayor o igual a I, asociado a un estadio A, B, C o D que fue sometido a una amputación mayor o menor de su extremidad, el segundo grupo de control reclutado serán pacientes con una lesión en el pie según clasificación de TEXAS con grado mayor o igual a I, asociado a un estadio A, B, C o D que no haya ameritado amputación durante su hospitalización.
2. De los Pacientes anteriormente incluidos se recolectará de su historia clínica: edad, sexo, comorbilidades asociadas como hipertensión y enfermedad renal crónica
3. Se tomarán parámetros de laboratorio del ingreso del paciente como son: índice neutrófilo-linfocito, hemoglobina, plaquetas y el valor de hemoglobina glicosilada obtenido a las 24 horas del ingreso del paciente

12 Análisis Estadístico.

Las variables continuas se reportarán con el promedio y la desviación estándar (media, +/- DE) para aquellas que cumplan criterios de normalidad, o con la mediana y la desviación absoluta de la mediana (MAD) o su rango intercuartílico (mediana, IQR) para las que no cumplan estos supuestos. Las variables categóricas se reportarán con sus frecuencias absolutas y relativas (%).

Para validar el índice neutrófilo linfocito se realizarán tablas de 2x 2 y se calculará sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo.

El análisis de la curva operativa del receptor (ROC) se utilizó para calcular los valores de corte. Las variables se examinaron con un nivel de confianza del 95% y se consideró significativa una $p < 0,05$

13 Materiales Humanos / Número de investigadores.

Dos investigadores independientes médicos postgradistas de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador se encargarán de la recolección de Datos en la unidad ya mencionada.

Un médico especialista en Angiología y Cirugía Vascular guiará la realización del estudio.

Un especialista en estadística proporcionado como asesor por parte de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador guiará en análisis estadístico a realizar.

14 Aspectos bioéticos.

Este es un estudio epidemiológico, observacional, analítico de casos y controles, no requiere intervención que ponga en riesgo la integridad física o intelectual del paciente, por lo que no se requiere de consentimiento informado, o protección de los sujetos por medio de póliza, se asegura la privacidad, intimidad, confidencialidad y anonimato de los datos recolectados en las historias clínicas, se analizarán los datos y se correlacionarán con resultados.

15 Aspectos administrativos

15.1 Materiales.

Para fines del estudio se requiere los siguientes bienes materiales y virtuales:

1. Dos Computadores portátiles con acceso a internet inalámbrico de propiedad de los investigadores.
2. Dispositivo de almacenamiento externo, lapiceros y otros bienes menores para recolección de datos.

15.2 Financiero.

Se realizará por parte de los dos investigadores, con presupuesto aproximado de 500 dólares americanos utilizados en transporte, alimentación, y material para recolección de datos.

CAPITULO V

16 Resultados

16.1 Análisis de comparabilidad de grupos

Se recopiló información de 98 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 afectados con pie diabético, divididos en dos grupos, el correspondiente a pacientes que ameritaron amputación de la extremidad (casos) y aquellos sin amputación, que solamente requirieron desbridamiento y limpiezas quirúrgicas (controles), en ambos se valoró la asociación del Índice Neutrófilo Linfocito (INL) con el riesgo de amputación además de determinar su capacidad de predicción. Se valoraron además las características clínicas y demográficas.

Los grupos fueron similares en la mayoría de las características clínicas y demográficas, Ambos grupos estuvieron equilibrados con respecto al sexo, el porcentaje de pacientes masculinos en el grupo de amputados fue del 55.1% mientras que en el grupo de control fue del 42.9% ($p = 0.31$).

La presencia de comorbilidades también fue similar, el porcentaje de hipertensos fue del 46.9% entre los amputados y del 65.3% entre los controles, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.10$). En la presencia de enfermedad renal crónica la distribución en ambos grupos fue idéntica (22.4vs. 22.4 %; $p = 1.0$), ver tabla 2.

Factores de riesgo evaluados como el tabaquismo también fue igual entre grupos (14.3 vs 14.3 %; $p = 1.0$).

Tabla 2. Comparabilidad de grupos

Variable	Todos n=98	Casos Amputados n=49	Controles No Amputados n=49	Valor p
Sexo, Masculino (n,%)	48 49.0	27 55.1	21 42.9	0.31
Comorbilidades (n,%)				
Hipertensión arterial	55 56.1	23 46.9	32 65.3	0.1
Enfermedad Renal Crónica	22 22.4	11 22.4	11 22.4	1.0
Tabaquismo (n,%)	14 14.3	7 14.3	7 14.3	1.0
Edad, años ($M \pm MAD$)	59 13.0	59 13.0	59 12.0	0.46

16.2 Descriptivos Generales

Otras características cuantitativas como la hemoglobina tuvieron distribuciones simétricas y aproximadamente normales, mientras que otras como la edad, el valor de plaquetas y el mismo índice neutrófilo linfocito (INL) presentaron distribuciones muy sesgadas.

La distribución de edad como se indicó, fue asimétrica, la mediana del grupo general se ubicó en los 59 años (RIQ: 52, 69 años), no se evidenció diferencias entre grupos con respecto a la edad (59 años vs. 59 años; $p = 0.46$).

La hemoglobina fue similar en ambos grupos, para los pacientes con amputación sus valores promedio se ubicaron en 11.4 ± 2.3 g/dl, comparado con los controles cuyos valores se ubicaron en 12.1 ± 2.6 g/dl ($p = 0.19$). La variante hemoglobina glicosilada (HbA1c) mostró alteraciones en ambos grupos, siendo estas alteraciones más importantes en el grupo de pacientes amputados, el promedio en este grupo fue de $10 \pm 2.4\%$ comparado con valores de

8.9 ± 2.6% en el grupo de control, esto representó una diferencia entre grupos de 1.1% (IC 95 %: 2, 0.2 %; $p= 0.02$).

La distribución de plaquetas fue muy asimétrica, la mediana se ubicó en 361 cel×103/ml (RIQ: 294, 464 cel×103/ml); y la diferencia entre grupos también fue significativa, para el grupo de amputados los valores de la mediana se ubicaron en: 411 cel×103/ml (RIQ: 325, 526 cel×103/ml) comparado con el grupo control cuyos valores fueron de 321 cel×103/ml (RIQ: 278, 415 cel×103/ml), esto representó una diferencia entre grupos de 84.9 cel×103/ml (IC 95 %: 28.3, 149.8 cel×103/ml; $p < 0.01$), un resumen de las características se indican en el tabla 3.

Tabla 3. Resumen de las características de la muestra de estudio

Variable	Todos n=98		Casos Amputados n=49		Controles No Amputados n=49		Valor p
Hemoglobina, g/dl ($\bar{x}\pm DE$)	11.7	2.5	11.4	2.3	12.1	2.6	0.19
Hbglicosilada, % ($\bar{x}\pm DE$)	9.5	2.3	10.0	2.4	8.9	2.1	0.02
Plaquetas, cel x 10 ³ /ml ($M\pm MAD$)	361.0	124.5	411.0	161.1	321.0	100.8	<0.01

16.2.1 Distribución de las lesiones.

De acuerdo a la clasificación de la lesiones de la Universidad de Texas, la mayor parte de pacientes en la muestra de estudio correspondió con el Grado III (*heridas penetrantes a hueso o articulación*) con el 56.1% de pacientes ($n = 55/98$), en su mayoría correspondientes con estadio B (*con signos de infección*) con 38 pacientes, seguido de 12 pacientes en estadio D (*con signos concurrentes de infección e isquemia*), apenas cinco pacientes se presentaron en estadio C (*con signos de isquemia exclusivamente*), esta categoría (III) predominó en los pacientes con amputación, 79.6% vs. 32.7% ($p < 0.01$).

La segunda categoría en frecuencia correspondió con lesiones en Grado II (*heridas a tendón o cápsula*), y correspondieron al 38.8% del total ($n = 38/98$), la mayoría de ellas fueron asignadas a estadio B con 31 pacientes y, menos frecuente a estadios C y D con dos y cinco pacientes respectivamente. En esta categoría predominaron los pacientes no amputados (*controles*), 20.4% vs. 57.1% ($p < 0.01$).

Finalmente, lesiones en Grado I (*heridas superficiales*) correspondieron con el 5.1% restante de la muestra general ($n = 5/98$), y todos los pacientes correspondieron al grupo de no amputados, ver tabla 4.

Tabla 4. Resumen del sistema de estadiaje de para úlceras en pie diabéticos de la Universidad de Texas, en la muestra de estudio

Grado	Todos n=98	Casos Amputados n=49	Controles No Amputados n=49
Grado I	5 5,1	5 10,2
Estadio C	3 3,1	3 6.1
Estadio D	2 2,0	2 4,1
Grado II	38 38.8	10 20.4	28 57.1
Estadio B	31 31.6	9 18.4	22 44.9
Estadio C	2 2.0	2 4.1
Estadio D	5 5.1	1 2.0	4 8.2
Grado III	55 56.1	39 79.6	16 32.7
Estadio B	38 38.8	31 63.3	7 14.3
Estadio C	5 5.1	2 4.1	3 6.1
Estadio D	12 12.2	6 12.2	6 12.2

16.2.2 Índice Neutrófilo Linfocito (INL)

El índice neutrófilo linfocito (INL) tuvo una distribución muy sesgada, con desviación positiva muy marcada; para la muestra general la mediana fue de 4.8 (RIQ: 2.64, 7.95), se

hallaron valores desde un mínimo de 0.7 hasta un máximo de 39.6, los análisis posteriores se realizaron con el *logINL*¹, aunque sus resultados se reportan en unidades originales.

Se evidenció diferencias significativas en los valores de INL entre los pacientes amputados y no amputados, para los primeros los valores medios fueron más altos con una mediana de: 6.2 ± 4.4 comparado con los controles cuyos valores medios fueron de: 3.5 ± 2.2 ($p = 0.02$), ver figura 1.

Valores altos de INL estuvieron asociados con mayor riesgo de amputación. Las tasas de amputación se incrementaron conforme el valor de INL se incrementó, desde un 32.0% ($n = 8/25$) en el cuartil inferior ($q \leq 0,25$]: INL ≤ 2.65), a un 48.0% ($n = 12/25$) en el cuartil medio bajo ($q(0,25; 0,5]$: INL: 2.66; 4.8), un 56.5% ($n = 13/23$) para el cuartil medio alto ($q(0,5; 0,75]$: INL: 4.81; 7.94) y finalmente para el cuartil alto ($q(\geq 0,75]$: INL: >7.94) la tasa de amputaciones fue del 64.0% ($n = 16/25$); la tendencia fue lineal y significativa ($p = 0.02$), ver figura 2.

La asociación fue directa y considerado exclusivamente el INL, el aumento en el riesgo fue de OR_{adj} = 1.85 (IC 95 %: 1.08 - 3.32; $p = 0.03$) por unidad de incremento.

16.2.2.1 Análisis de la Capacidad predictiva del INL

A pesar de la asociación presente, la capacidad predictiva del INL (log INL) en la presente muestra fue baja, el área total bajo la curva ROC fue de: 0.64 (IC95 %: 0.53 - 0.75), valores de INL ≥ 4.6 mostraron una sensibilidad (Sens): 65.3% (IC 95 %: 51.0 - 77.6 %), especificidad (Esp): 61.2% (IC 95 %: 46.9 - 73.5 %), un rendimiento general² de: 63.3% (IC 95 %: 52.9 - 72.8 %), ver figura 3.

16.2.2.2 INL y Hemoglobina Glicosilada

En el análisis multivariado, además del valor del INL, solo el valor de la hemoglobina glicosilada se asoció de manera significativa al riesgo de amputación. Los otros factores analizados fueron: edad ($p = 0.74$); sexo ($p = 0.43$); hipertensión arterial ($p = 0.15$); enfermedad renal crónica ($p = 0.98$); consumo de tabaco ($p = 0.99$).

Los valores de la hemoglobina glicosilada se asociaron de manera directa con el riesgo de amputación, cuando se añadió a los valores de INL, ambos alcanzaron asociación significativa, los odds ratios ajustados para este modelo se indican en la tabla 5.

La adición de ambos marcadores (INL y hemoglobina glicosilada), no mejoró el rendimiento predictivo comparado con el modelo sencillo que usa INL solo ($p = 0.70$, método de DeLong); el área bajo la curva fue de, AUC: 0.67 (IC 95 %: 0.56 - 0.78), para probabilidades iguales o superiores a 0.49 ($P \geq 0.49$) rindió una sensibilidad del 61.2% (IC 95 %: 50.0 - 75.5 %), especificidad del 61.2% (IC95 %: 46.9 - 73.5 %), con un rendimiento general del 61.22% (IC 95 %: 50.8 - 70.9 %), ver figura 4.

1INL con transformación logarítmica para cumplir supuestos de normalidad
2Total de aciertos positivos más los aciertos negativos

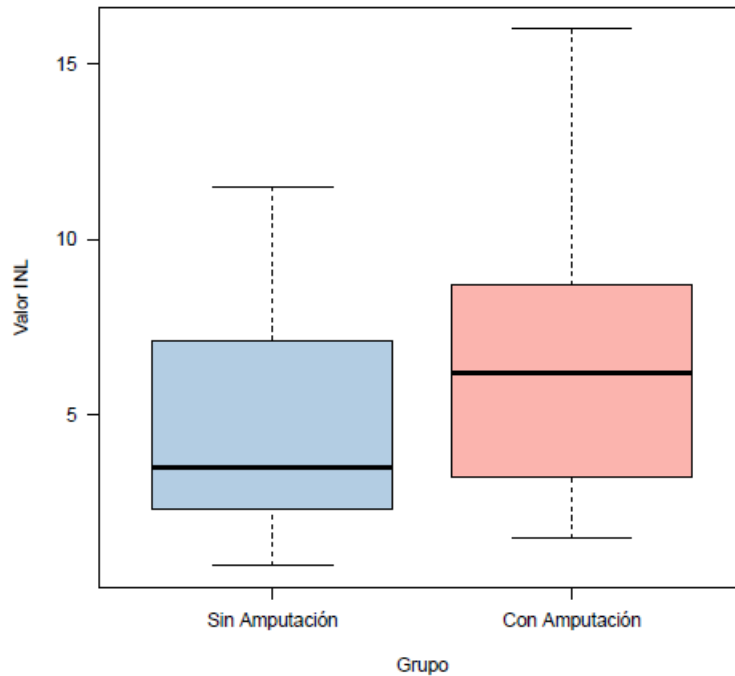


Figura 1. : Gráfico de caja para los valores del índice neutrófilo linfocito en los pacientes con y sin amputación. Se observa diferencias entre grupos. Nota: Los valores extremos se suprimieron por claridad

Tabla 5. Coeficientes y factores de riesgo en el modelo multivariado

Variable ^a	β	OR _{adj}	(IC 95%)	Valor p
INL ^b	0,56	1,75	1,01-3,17	0.05
HbGlicosilada	0,20	1,22	1,01-1,48	0.04

a Las variables fueron centradas, el *odds* basal fue de 1.0

b INL: Índice Neutrófilo Linfocito, se indica el valor paralog INL

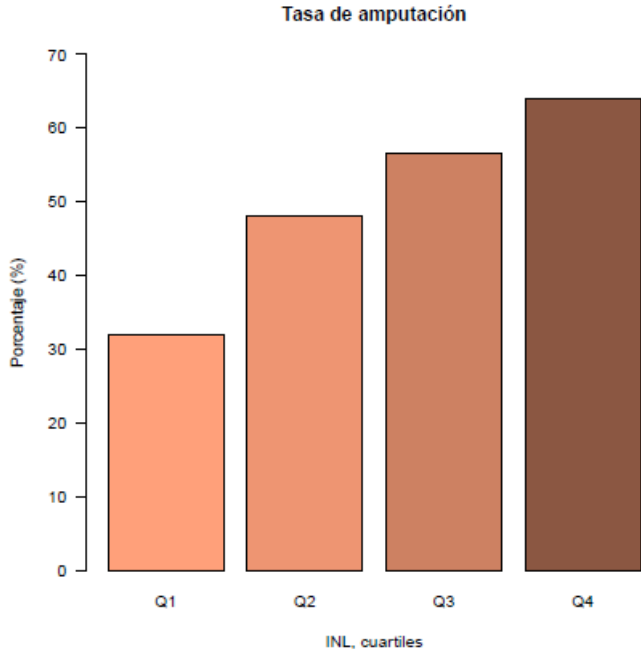


Figura 2. Tasa de amputación de acuerdo con los valores de INL. dividido en cuartiles, se evidencia una tendencia lineal ha presentar mayor tasa de amputaciones en los cuartiles más altos. Cuartiles: Q1: [0.7; 2.65]; Q2: (2.65; 4.8]; Q3: (4.8; 7.49]; Q4:(7.49; 39.6]

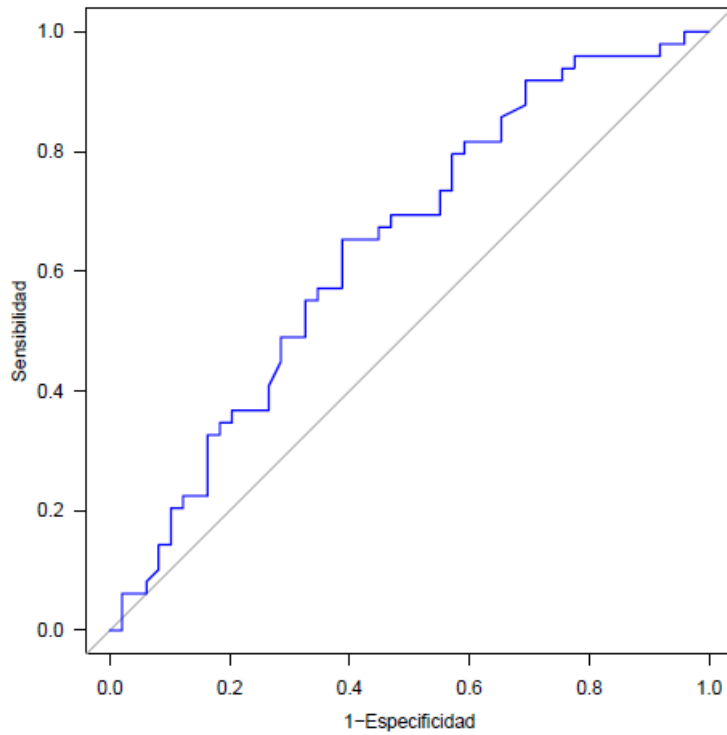


Figura 3. Curva ROC para la capacidad predictiva del INL sobre el riesgo de amputación en pacientes con pie diabético, los valores de INL estuvieron asociados con amputación pero su capacidad clasificadora fue baja, AUC: 0.64

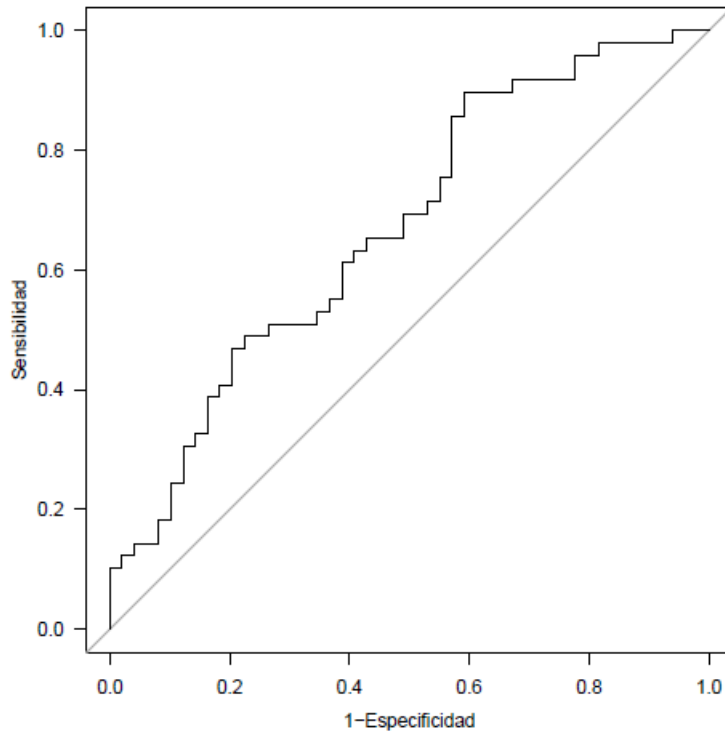


Figura 4. Curva ROC para la capacidad predictiva en el modelo multivariado con consideración de los valores de INL y los de hemoglobina glicosilada, variables que tuvieron asociación significativa con el riesgo de amputación en pacientes con pie diabético

16.2.2.3 INL y severidad de la lesión

Los valores de INL variaron de acuerdo a si las lesiones presentaban signos de infección, isquemia o ambas de manera significativa ($p = 0.04$). Esta diferenciación debió principalmente entre los grupos que presentaron signos de infección (Estadio B) comparado con aquellos que presentaron exclusivamente signos de isquemia (Estadio C), la mediana \pm MAD 3 entre estos dos grupos fue INL: 6.2 ± 4.4 vs. 2.5 ± 1.2 ($p = 0.04$); las diferencias fueron limítrofes entre

los grupos que tenían signos de isquemia (C) comparado con aquellos que presentaron datos simultáneos de isquemia e infección (Estadio D), para este último grupo los valores medios de INL fueron: 5 ± 3.6 ($p = 0.07$); mientras que no se halló diferencias entre los grupos con estadio B (Infección) versus estadio D (Infección más isquemia), $p = 0.64$; ver figura 5 y los valores correspondientes en la tabla 6.

Tabla 6. Valores medios de INL de acuerdo al estadio en la clasificación de Texas.

Estadio	Mediana	Rango Intercuartilico
Estadio B, infección ^b	6,2	3,1-8,5
Estadio C, isquemia ^c	2,5	1,9-3,4
Estadio D, infección e isquemia	5,0	2,8-7,5

- a. Prueba general con Kruskal-Wallis ($p = 0.04$); pruebas post-hoc, con el método de Wilcoxon con control para pruebas repetidas, Holm
- b. Estadio B vs. Estadio C, $p = 0.04$; Estadio B vs. Estadio D, $p = 0.64$
- c. Estadio C vs. Estadio D, $p = 0.07$

No se encontraron diferencias de los valores de INL de acuerdo al grado de profundidad de las lesiones (I vs. II vs. III; $p = 0.14$); los valores de INL para aquellas lesiones de grado I fue de 3.5 (RIQ: 2.6, 4.1); para las lesiones de grado II 3.6 (RIQ: 2.2, 6.7) y para aquellas de grado III fue de 6.2 (RIQ: 3.0, 8.9).

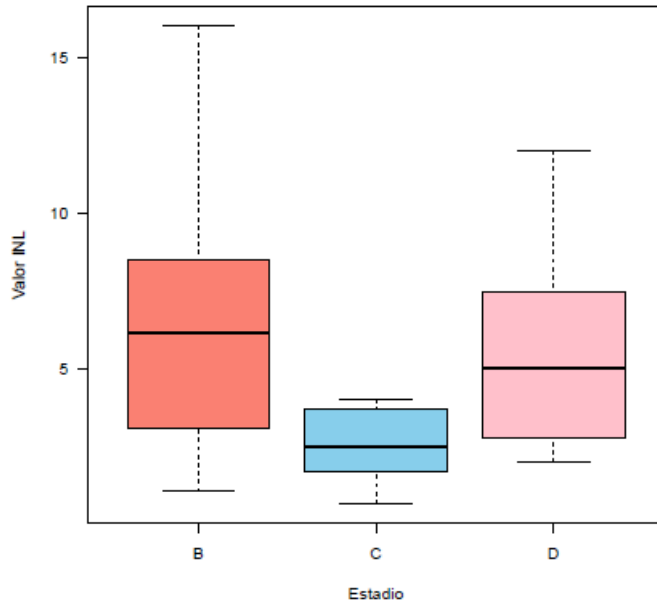


Figura 5. Gráficos de caja que muestran los valores de INL de acuerdo al estadio en la clasificación de Texas, B: con signos de infección; C: con signos de isquemia; D: con signos simultáneos de infección e isquemia, se hallaron diferencias significativas solo entre los grupos de infección (B) e isquemia (C)

CAPITULO VI

17 Discusión y comentarios

Se ha considerado que la inflamación cumple un rol principal en la patogénesis de la Diabetes Mellitus tipo 2, así como en el desarrollo de sus complicaciones, para demostrar la severidad y el curso de este proceso inflamatorio, los estudios incluyen numerables marcadores, sin embargo el índice neutrófilo linfocito, considerado un buen indicador de condición inflamatoria, barato y de fácil acceso, ha sido motivo de indagación en este estudio para evaluar su capacidad predictiva, identificando un punto de corte para la predicción de amputación en el pie diabético.

Se demostró que el INL está asociado con el riesgo de amputación y que esta asociación es directa y lineal (a valores más altos, mayor riesgo), estos hallazgos se correlacionan con los

encontrados en el estudio previo de Yapıcı et al, en el cual, la media de índice neutrófilo linfocito en el grupo de pacientes amputados (15.7 ± 10.3) fue significativamente mayor que aquellos sometidos a un procedimiento de desbridamiento (9.9 ± 5.6) y aquellos sin ninguna cirugía (6.0 ± 2.8) ($P=0.001$), de forma similar sucede con lo reportado por Demirdal&Sen, quienes observaron que el INL fue significativamente mayor en pacientes que requirieron amputación que en los que fueron sometidos a desbridamiento o drenaje.

Sin embargo la capacidad predictora en nuestro estudio no fue buena, el AUC ⁴ fue significativo, pero su valor medio fue de 0.64, lo que representa una ganancia de apenas el 14 % sobre el azar (50.0 %), usando exclusivamente los valores de INL. El mejor punto de corte se determinó por el método de Youden, la combinación con mejor rendimiento se ubicó en un $INL \geq 4.6$, valores superiores mejoran la especificidad, pero disminuyen la sensibilidad. Debe tomarse en cuenta que existió dificultades con la distribución del INL, esto puede ser una característica propia de esta variable. La distribución del INL no cumplió los supuestos de normalidad (Shapiro-Wilk < 0.0001), ver figura 6.

A pesar que los valores de INL fueron más altos en los pacientes amputados que en los no amputados, y el incremento de tasas de amputación se incrementaron conforme el valor de INL se elevó, la capacidad predictiva fue baja mostrando una sensibilidad de 65.3% y una especificidad del 61.2%. En el estudio realizado por Vatankhah se anota que se han propuesto varios valores de umbral de Índice Neutrófilo Linfocito para predecir el resultado en diferentes escenarios, en un estudio el Índice Neutrófilo Linfocito preoperatorio ≥ 5.2 pronosticó una amputación temprana (dentro de los 30 días posteriores a la cirugía) y parcial (total) con sensibilidad y especificidad de 83 % y 64% y 63% respectivamente. En otro estudio se probó que el valor óptimo de Índice neutrófilo Linfocito para predecir la curación

de la úlcera en el pie diabético es 4.2; sin embargo, este valor por sí solo no puede predecir la curación de la úlcera del pie diabético con una sensibilidad y especificidad de 63% y 71% respectivamente.

El objetivo principal del estudio se cumplió, aunque es posible que no haya alcanzado las expectativas, los motivos de estos hallazgos pueden por que el uso de un solo valor de INL para la predicción de un evento puede haber influido en el poco rendimiento, métodos para disminuir la variabilidad de este tipo de fenómenos podrían haber incluido el valor promedio de tres o más muestras durante el ingreso y no solo un valor, es posible que existan otras covariables de importancia que no fueron estimadas, que puedan intervenir en la variación del INL, esto mejorará la capacidad de predicción, además el **sistema de clasificación usado** (Escala de Texas) puede haber influido, ya que esta incluye una categoría que combina casos con inflamación e isquemia lo que puede causar interacción hace más difícil hallar diferencias entre grupos.

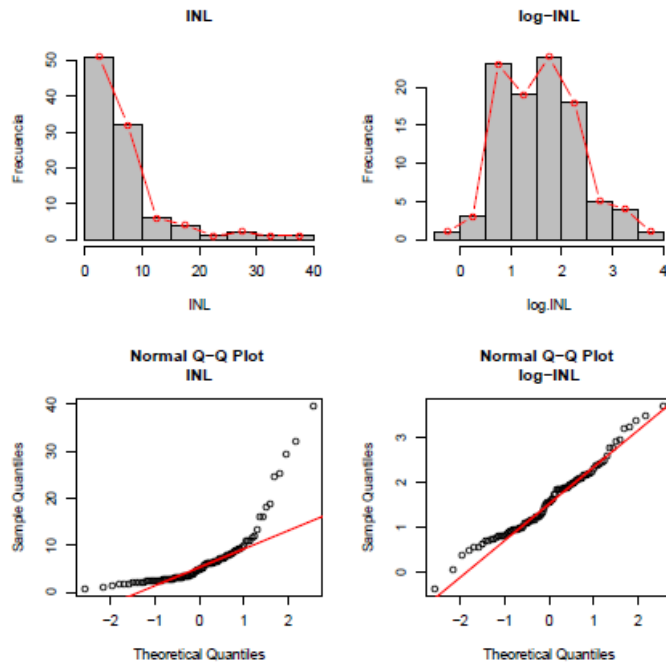


Figura 6. Histogramas y Gráficos Q-Q normal para los valores naturales de INL y sus valores con transformación logarítmica, en el primer caso se evidencia la falta de cumplimiento de criterios de normalidad, la transformación permitió mejorar el comportamiento de esta variable

Este estudio tiene fuerte importancia en la búsqueda de métodos diagnósticos accesibles en todos los niveles de salud y alto impacto.

La realización de modelaje multivariado con regresión logística es una fortaleza del estudio, esto permitió controlar las covariables medidas (sexo, edad, comorbilidades y factores de riesgo como tabaquismo), ninguno de los cuales modificó la capacidad de predicción o el riesgo de amputación.

En términos de los efectos de los hallazgos de laboratorio con la amputación, en el presente estudió se halló que el porcentaje de hemoglobina glicosilada se asoció con el riesgo de amputación, al igual que en los estudios de Beaney et al y de Pemayun et al, que reportaron

que los niveles de HbA1c mayores a 7.5% y 8% respectivamente tuvieron un impacto significativo en la amputación.

Un meta-análisis previo realizado por Zhou ZY, Liu YK, Chen HL, et al, también demostró que la HbA1c fue un factor significativo que afectó la amputación de la extremidad en los pacientes diabéticos, esto contrasta con los hallazgos obtenidos en el estudio de Pickwell et al, en el cual la HbA1c no estuvo asociada con la amputación de la extremidad inferior.

Aunque en nuestro estudio existió asociación entre HbA1c y amputación, esta debe valorarse con cuidado pues ambos grupos presentaron valores alterados, y la capacidad de predicción incluyendo tanto INL como los valores de Hb1Ac no mejoraron significativamente el uso del INL solo, un modelo con dos predictores no tiene un punto de corte en valor de INL o de Hb1Ac, pues depende de cómo se comporte cada uno de ellos, los coeficientes se indican en la tabla correspondiente, probabilidades ≥ 0.5 , predicen amputación, pero como se indicó, no fue mejor que solo considerar el INL.

En el presente estudio los pacientes que ameritaron amputación correspondieron predominantemente a los estadios B, C, D y al Grado III de la clasificación de la Universidad de Texas, esto es similar a los hallazgos reportados por Jeon et al, que basados en la clasificación de la Universidad de Texas, los estadios C, D y el grado III tuvieron una relación significativa con la amputación.

Además se determinó que los valores de INL sí se relacionan con la mayor severidad según la clasificación de Texas, considerando esto como lesiones infectadas, B; lesiones isquémicas, C; y lesiones infectadas e isquémicas D. Las diferencias fueron evidentes entre

infectadas e isquémicas, cómo se indicó antes la categoría intermedia puede hacer más difíciles de hallar diferencias, o puede requerir mayor muestra para identificarlas.

A diferencia del estudio realizado por Santos, Carvalho, Souza & Albuquerque, que demostró que entre el subgrupo de pacientes que tuvieron amputaciones, el 82.4% informó fumar y la diferencia en la ocurrencia de amputación entre los que fumaron y los que no lo hicieron fue significativa al 1%, con una probabilidad 6.4 veces mayor (IC del 95%: 2.90-13.93) de amputación entre fumadores, en nuestro estudio el factor de riesgo tabaco fue igual entre grupos.

CAPITULO VII

18 Conclusiones

- Aunque el índice neutrófilo linfocito no demostró ser un marcador individual como predictor de amputación por su baja sensibilidad y especificidad, sin embargo, se encontró asociación lineal y significativa entre su incremento y el aumento riesgo de amputación.
- El índice neutrófilo linfocito es un biomarcador fácilmente disponible, simple y barato que se puede incluir junto con otros parámetros como herramienta coadyuvante para deducir el riesgo de amputación en pacientes con pie diabético dependiendo el estadio de la misma
- Pese a que el INL tiene asociación directa con la amputación, en estudios futuros, sería conveniente el incremento del tamaño de la muestra para tratar de determinar si de este modo el INL tiene capacidad predictiva de amputación.
- A pesar de las limitaciones de este estudio, los hallazgos encontrados pueden servir de base para nuevas investigaciones asociadas a complicaciones de diabetes.

19 ANEXOS

Formulario tipo Checklist que será llenado para cada paciente incluido en el estudio

GRUPO 1: CASOS- PACIENTES AMPUTADOS

Edad				
Sexo				
Hipertensión Arterial	SI	NO		
Enfermedad renal crónica estadio V	SI	NO		
Tabaquismo	SI	NO		
Índice neutrófilo linfocito				
Hemoglobina				
Plaquetas				
Hemoglobina Glicosilada				
Escala de Texas	Grado / Estadio	I	II	III
	A			
	B			
	C			
	D			
Amputación	Mayor <input type="checkbox"/>			
	Menor <input type="checkbox"/>			
	Especifique:			

GRUPO 2: CONTROLES - PACIENTES NO AMPUTADOS

Edad	
Sexo	

Hipertensión Arterial	SI	NO		
Enfermedad renal crónica	SI	NO		
Tabaquismo	SI	NO		
Índice neutrófilo linfocito				
Hemoglobina				
Plaquetas				
Hemoglobina Glicosilada				
Escala de Texas	Grado / Estadio	I	II	III
	A			
	B			
	C			
	D			

20 Bibliografía

- Acar, E., & Kacira, B. K. (2017). Predictors of Lower Extremity Amputation and Reamputation Associated With the Diabetic Foot. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 56(6), 1218-1222. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.06.004>
- B, S., Maldar, A., Bellad, A., & Mukhi, N. (2015). Relation of Neutrophilic Lymphocyte Ratio to Microvascular Complications of Diabetes Mellitus. -. *International Journal of Health Sciences and Research (IJHSR)*, 5(12), 34-38.
- Bakshi, S. S. (2017). Regarding «Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing». *Journal of Vascular Surgery*, 66(6), 1915. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.07.128>
- Baumfeld, D., Baumfeld, T., Macedo, B., Zambelli, R., Lopes, F., & Nery, C. (2018). FACTORS RELATED TO AMPUTATION LEVEL AND WOUND HEALING IN DIABETIC PATIENTS. *Acta Ortopedica Brasileira*, 26(5), 342-345. <https://doi.org/10.1590/1413-785220182605173445>
- Beckert, S., Witte, M., Wicke, C., Königsrainer, A., & Coerper, S. (2006). A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. *Diabetes Care*, 29(5), 988-992. <https://doi.org/10.2337/diacare.295988>
- Bishnoi, M., Bosgraaf, C. A., Abooj, M., Zhong, L., & Premkumar, L. S. (2011). Streptozotocin-induced early thermal hyperalgesia is independent of glycemic state of rats: Role of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and inflammatory mediators. *Molecular Pain*, 7, 52. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-7-52>
- Casanova L, Medina JS, Venegas C., & Moreira L., Monrroy F. (2017). *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA Pie Diabético* (Primera edición). Recuperado de <https://www.coursehero.com/file/36810073/7GPC-PIE-DIABETICO-2016-2017pdf/>

- Chuan, F., Tang, K., Jiang, P., Zhou, B., & He, X. (2015). Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PloS One*, *10*(4), e0124739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124739>
- Demirdal, T., & Sen, P. (2018). The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *144*, 118-125. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.08.009>
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J.-P., Latinne, D., Van Pel, M.-C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, *10*. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
- Game, F. (2016). Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *32*(S1), 186-194. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2746>
- Gocer, H., Buyukceren, I., Coskun, S., Keskin, D., & Dabak, N. (2017). *Preoperative PLR and NLR values as predictors of mortality in diabetic foot amputations*. Recuperado de <http://www.biomedres.info/abstract/preoperative-plr-and-nlr-values-as-predictors-of-mortality-in-diabetic-foot-amputations-6581.html>
- González de la Torre, H., Mosquera Fernández, A., Quintana Lorenzo, M. ^a L., Perdomo Pérez, E., & Quintana Montesdeoca, M. ^a del P. (2012). Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. *Gerokomos*, *23*(2), 75-87. <https://doi.org/10.4321/S1134-928X2012000200006>
- Guo, W., Lu, X., Liu, Q., Zhang, T., Li, P., Qiao, W., & Deng, M. (2019). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An

updated meta-analysis of 17079 individuals. *Cancer Medicine*, 8(9), 4135-4148.

<https://doi.org/10.1002/cam4.2281>

Hopkins, R. B., Burke, N., Harlock, J., Jegathisawaran, J., & Goeree, R. (2015). Economic burden of illness associated with diabetic foot ulcers in Canada. *BMC Health Services Research*, 15, 13.

<https://doi.org/10.1186/s12913-015-0687-5>

Huang, Y., Xie, T., Cao, Y., Wu, M., Yu, L., Lu, S., ... Ruan, H. (2015). Comparison of two classification systems in predicting the outcome of diabetic foot ulcers: The Wagner grade and the Saint Elian Wound score systems. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 23(3), 379-385.

<https://doi.org/10.1111/wrr.12289>

İçer, M., & Durgun, H. M. (2017). Factors Affecting Amputations in Patients with Diabetic Foot Ulcer Referring To the Emergency Units. *Dicle Tıp Dergisi*, 44(1), 91-91.

<https://doi.org/10.5798/dicletip.298615>

Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes. (2019, mayo 7). Recuperado 4 de octubre de 2019, de <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/resources/statistics-report.html>

Jeong, E.-G., Cho, S. S., Lee, S.-H., Lee, K.-M., Woo, S.-K., Kang, Y., ... Lee, J.-M. (2017). Depth and combined infection is important predictor of lower extremity amputations in hospitalized diabetic foot ulcer patients. *The Korean Journal of Internal Medicine*.

<https://doi.org/10.3904/kjim.2016.165>

Kahraman, C., Yumun, G., & Kuzeyli Kahraman, N. (2014). Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcer. *Eur J Med Sci*, 1, 8-13.

Kim, S.-Y., Kim, T. H., Choi, J.-Y., Kwon, Y.-J., Choi, D. H., Kim, K. C., ... Lee, K.-B. (2018). Predictors for Amputation in Patients with Diabetic Foot Wound. *Vascular Specialist International*, 34(4),

109-116. <https://doi.org/10.5758/vsi.2018.34.4.109>

Markakis, K., Bowling, F. L., & Boulton, A. J. M. (2016). The diabetic foot in 2015: An overview. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32 Suppl 1, 169-178. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2740>

Mathioudakis, N., Hicks, C. W., Canner, J. K., Sherman, R. L., Hines, K. F., Lum, Y. W., ... Abularrage, C. J. (2017). The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *Journal of Vascular Surgery*, 65(6), 1698-1705.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.12.123>

Metineren, H., & Dülgeroğlu, T. C. (2017). Comparison of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein Levels in Patients With Amputation for Diabetic Foot Ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 16(1), 23-28. <https://doi.org/10.1177/1534734617696729>

Namgoong, S., Jung, S., Han, S.-K., Jeong, S.-H., Dhong, E.-S., & Kim, W.-K. (2016). Risk factors for major amputation in hospitalised diabetic foot patients. *International Wound Journal*, 13 Suppl 1, 13-19. <https://doi.org/10.1111/iwj.12526>

Ong, E. (2015, octubre 10). *The Role Of Inflammatory Markers: WBC, CRP, ESR, And Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) In The Diagnosis And Management Of Diabetic Foot Infections*. Presentado en IDWeek 2015. Recuperado de <https://idsa.confex.com/idsa/2015/webprogram/Paper51802.html>

Ong, E., Farran, S., Salloum, M., Gardner, S., Giovinco, N., Armstrong, D. G., ... Al Mohajer, M. (2017). Does Everything That's Counted Count? Value of Inflammatory Markers for Following Therapy and Predicting Outcome in Diabetic Foot Infection. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 16(2), 104-107. <https://doi.org/10.1177/1534734617700539>

- Pan, X., Chen, G., Wu, P., Han, C., & Ho, J. K. (2018). Skin perfusion pressure as a predictor of ischemic wound healing potential. *Biomedical Reports*, 8(4), 330-334. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1064>
- S., C., & Muralidhar, S. (2017). A study on the prevalence of risk factors and presence of diabetic foot ulcers in T2DM patients in K. R. Hospital, Mysuru. *International Surgery Journal*. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20173611>
- Sabir, M., Kanwal, R., Shahzad, M. N., & Khan, M. M. U. R. (2018). Wagner Versus The University Of Texas Classification Of Diabetic Foot Ulcers: A Descriptive Study In Nishter Hospital Multan. *Annals of PIMS-Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University*, 14(1), 19-24.
- Vatankhah, N., Jahangiri, Y., Landry, G. J., McLafferty, R. B., Alkayed, N. J., Moneta, G. L., & Azarbal, A. F. (2017). Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing. *Journal of vascular surgery*, 65(2), 478-483. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.08.108>
- Venkatraghavan, L., Tan, T. P., Mehta, J., Arekapudi, A., Govindarajulu, A., & Siu, E. (2015). Neutrophil Lymphocyte Ratio as a predictor of systemic inflammation—A cross-sectional study in a pre-admission setting. *F1000Research*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6474.1>
- Vinik, A. I., & Mehrabyan, A. (2004). Diabetic neuropathies. *The Medical Clinics of North America*, 88(4), 947-999, xi. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.009>
- Xu, T., Weng, Z., Pei, C., Yu, S., Chen, Y., Guo, W., ... Sun, J. (2017). The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Medicine*, 96(45), e8289. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008289>
- Yapıcı, O., Berk, H., Öztoprak, N., Seyman, D., Tahmaz, A., & Merdin, A. (2017). Can Ratio of Neutrophil-to-Lymphocyte Count and Erythrocyte Sedimentation Rate in Diabetic Foot

Infecti on Predict Osteomyelitis and/or Amputation? *Hematology Reports*, 9(1).

<https://doi.org/10.4081/hr.2017.6981>

Youssef Moursy, E., Megallaa, M., Fadi Mouftah, R., & Magdy Ahmed, S. (2015). Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Microvascular Complications in Egyptian Patients with Type 2 Diabetes. *American Journal of Internal Medicine*, 3, 250-255.

<https://doi.org/10.11648/j.ajim.20150306.16>

Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., & Bi, Y. (2017). Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis †. *Annals of Medicine*, 49(2), 106-116.

<https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>