



ORIGINAL

Factores asociados con amputación de miembros inferiores de pacientes con pie diabético en una cohorte

Carlos Alberto Sánchez^a, Luisa Fernanda García^{b,*}, Amparo Gómez^b,
Liliana Torres^b y Manuel Eduardo Niño^b

^a Residente de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Departamento de Ortopedia y Traumatología. Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia

Recibido el 26 de junio de 2020; aceptado el 25 de julio de 2022

Disponible en Internet el 23 de agosto de 2022



PALABRAS CLAVE

Pie diabético;
Diabetes Mellitus;
Amputación;
Ultrasonografía
Doppler;
Leucocitosis;
HbA1c

Resumen

Introducción: El desarrollo de ulceraciones en el Pie Diabético (PD) puede derivar en amputación de miembros inferiores e incluso impactar la morbi mortalidad de los pacientes diabéticos. Por lo anterior, este estudio pretende evaluar las características de los pacientes con PD hospitalizados y manejados en un hospital regional.

Materiales y métodos: 121 pacientes son incluidos en el estudio de cohorte retrospectiva entre amputados y no amputados, tomados de la base de datos del hospital entre enero de 2013 y enero de 2018. Los datos demográficos, así como factores relacionados fueron analizados con regresión logística bi y multivariada en relación con la amputación de miembro inferior como variable de desenlace, calculando razón de probabilidades (OR) con intervalos de confianza del 95%. Dicha información fue analizada con el programa estadístico STATA.

Resultados: 81 pacientes requirieron amputación de miembros inferiores. En la regresión logística bivariada hay 3 factores relacionados con amputación [nivel de Wagner ($p < 0.05$ CI 95%), la presencia de leucocitosis ($p < 0.05$ CI 95%) y el compromiso vascular en Doppler arterial ($p < 0.05$ CI 95%)], sin embargo, la regresión multivariada sólo relaciona el compromiso vascular del Doppler arterial como estadísticamente significativo con amputación de miembros inferiores ($p < 0.05$ CI 95%).

Conclusión: Se muestran 3 factores estadísticamente significativos con la amputación de miembros inferiores en PD (Wagner, leucocitosis y compromiso vascular), reflejando la importancia de un diagnóstico temprano y un manejo adecuado como parte clave en el manejo de esta patología.

© 2022 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ortopedia.medico@hus.org.co (L.F. García).

KEYWORDS

Diabetic foot;
Diabetes mellitus;
Amputation;
Arterial Doppler;
Leukocytosis;
HbA1c

Factors associated to lower limb amputation for patients with diabetic foot in a cohort**Abstract**

Introduction: The development of foot ulcers in the diabetic foot (DF) can result in amputation of lower extremities and even generate a great impact in morbidity of diabetic patients. Considering the former, this study pretends to evaluate patient's characteristics during hospitalization in a regional Hospital.

Material and methods: One hundred twenty-one patients were included in this retrospective cohort study between amputated and non-amputated subjects provided from the hospital's database since January 2013 until January 2018. Demographic data, as well as related factors were analysed through a bi- and multivariate logistic regression in relation to lower limb amputation as independent variable, thus calculating odds ratio (OR) with confidence intervals of 95%. Such information was analysed using STATA.

Results: Eighty-one patients required lower limb amputation. In the bivariate logistic regression, there were 3 related factors to amputation [Wagner ($p < 0.05$, 95% CI), leukocytosis ($p < 0.05$, 95% CI) and vascular occlusion reported in arterial Doppler ($p < 0.05$, 95% CI)], nonetheless, multivariate regression only related vascular occlusion reported in arterial Doppler as statistically significant in relation to lower limb amputation ($p < 0.05$, 95% CI).

Conclusion: Three factors were statistically relevant in relation to lower limb amputation in patients with DF (Wagner, leukocytosis, and vascular occlusion), showing the importance of an early diagnosis and an adequate management as a key factor in the management of this pathology.

© 2022 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El Pie Diabético (PD) se presenta como la complicación de la triada de neuropatía, isquemia e infección derivadas del compromiso metabólico, que puede comprometer de forma potencial la integridad de la extremidad o incluso la vida del paciente^{1,2}. Por lo anterior, el estudio y manejo de dicha complicación es fundamental en la atención integral del paciente Diabético al determinar el pronóstico de una extremidad afectada^{3–6}.

En Colombia es poco lo que se conoce sobre los efectos de la Diabetes Mellitus (DM) y sus complicaciones. A pesar de ser una patología altamente prevalente y ser una de las primeras 10 causas de morbilidad y hospitalización en nuestro país, es poco lo que entendemos frente a las características poblacionales de nuestros pacientes. La escasa literatura estima que 2.6 millones de Colombianos presentaban DM para el 2016 de los cuales 310.000 presentan riesgo de desarrollar ulceraciones en PD; incluso se estima que 14.500 amputaciones por PD son realizadas anualmente en Colombia^{7–9}.

La adecuada clasificación de la lesión con base en el compromiso vascular, infeccioso y de tejidos blandos es fundamental, no obstante, existen varias clasificaciones vigentes para lograr dicha tarea. Aun así, la clasificación de Wagner continúa siendo la más usada dado su reproducibilidad y adecuada correlación interobservador^{2,10–12}.

De igual forma, es importante extrapolar el compromiso metabólico a causa de la hiperglucemia permanentemente elevada con la medición de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c%)^{13,14}. La presencia de dicho factor en el

desarrollo de complicaciones como la ulceración en el PD ya ha sido establecida, incluyendo el compromiso en la curación de las heridas así como el aumento en el riesgo de amputación de miembros inferiores^{14–18}.

Cómo se planteó previamente, parte de la triada responsable de la aparición de las lesiones ulcerativas del PD corresponde al compromiso micro y macro vascular ejercido por el compromiso metabólico. Por tanto, es importante disponer de medios diagnósticos que permitan identificar el compromiso tanto de grandes como pequeños vasos en el PD con el fin de identificar la presencia de Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica^{6,19,20}.

Adicionalmente, otra de las complicaciones reportadas de la DM es el desarrollo de

Enfermedad Renal, esta también ha sido identificada como un factor asociado a retardo en la curación de úlceras en PD e incluso, al requerir Terapia de Reemplazo Renal, se ha asociado con la amputación de miembros inferiores^{21–23}.

Frente a lo anterior, no se cuenta con suficientes estudios que presenten un punto de vista quirúrgico sobre la población colombiana con Pie Diabético (PD), esto muchas veces puede dificultar el manejo del paciente. Por tanto, este estudio pretende establecer la caracterización de la población manejada en un hospital de III nivel, así como la asociación que existe entre el desenlace de amputación frente a factores relacionados al compromiso metabólico y vascular de estos pacientes. Esto permitirá evaluar si lo reportado en la literatura global puede realmente correlacionarse con la población de estudio.

Tabla 1 Características Sociodemográficas de la población

	Amputados		No amputados	
	n	%	n	%
	81	66.9	40	33.1
<i>Edad (Promedio y DS)</i>				
Hombres	66.05	12.14	60.4	12.38
Mujeres	69.5	11.92	66.9	12.27
<i>Distribución por sexo</i>				
Hombres	52	64.2	23	57.5
Mujeres	29	35.8	17	42.5
<i>Área de Procedencia</i>				
Cundinamarca	65	80.3	33	82.5
Otros	15	19.7	7	17.5

Método y materiales

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el que se evaluaron 130 pacientes con diagnóstico de PD manejados por el servicio de Ortopedia y Traumatología en un hospital universitario durante los periodos de enero de 2013 a enero de 2018. 9 fueron excluidos (estudios incompletos previos a amputación), resultando en 121 pacientes en total (tabla 1). El estudio fue presentado y aprobado en el comité de ética del hospital. Como criterios de inclusión se toman pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM - PD manejados por el servicio de Ortopedia y Traumatología. Asimismo, como criterios de exclusión se omiten aquellos con diagnóstico de PD con patología vascular no asociada a compromiso metabólico (vasculitis, enfermedades autoinmunes, etc.), así como pacientes en quienes no se hayan realizado estudios para identificar compromiso vascular (Doppler arterial de miembros inferiores, pletismografía y/o fotopletiemografía), aquellos sin estudios metabólicos, y aquellos que hayan sido llevados a amputación de miembros inferior sin haber tenido estudios previos al procedimiento.

Origen de los datos

El hospital de III nivel funciona como centro de referencia de la región y áreas dispersas del territorio colombiano. En este, el departamento de Ortopedia y Traumatología se encarga del manejo de diversas patologías, entre ellas el manejo del PD en dichas poblaciones. Los datos fueron obtenidos de la base de datos del hospital teniendo en cuenta el código CIE - 10 con que fuesen clasificados durante la hospitalización. Algunos pacientes presentan amputaciones en miembros inferiores bilaterales, razón por la que se decidió tomar la hospitalización relacionada a la última amputación como objeto de estudio con el fin de evitar un conteo doble de pacientes. En caso de no presentar el desenlace de amputación, se tomó como referente la última hospitalización.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con las principales variables (Wagner, HbA1C, enfermedad renal y presencia de enfermedad

vascular periférica)^{15,24,25} y pacientes que requirieron amputación en sus miembros inferiores como manejo definitivo. Asimismo, realizamos una evaluación de aquellos factores que, aunque por sí solos no son determinantes para el manejo ablativo, pudiesen relacionarse con dicho desenlace (tabaquismo, tiempo entre ingreso e intervención, amputación previa, tiempo de evolución de lesión, leucocitosis y niveles en reactantes de fase aguda). El análisis se realizó con el programa estadístico STATA. Inicialmente se corre un análisis bivariado entre las variables y el desenlace de amputación, para definir aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$ con CI 95%).

Posteriormente se realiza una regresión logística multivariada de forma similar a los estudios realizados por Pemayun et al, Yang et al y Fleischer et al^{16,22,26}. Las características de las variables evaluadas se encuentran en la tabla 2.

Resultados

De 121 pacientes, 81 requirieron amputación de miembros inferiores, de los cuales el 70% eran hombres.

Wagner

El compromiso de las úlceras presente en el grupo de pacientes amputados correspondía en su mayoría a Wagner IV (58%), mientras en el grupo de no amputados se encontraba entre un nivel III - IV (30% cada uno).

Estado metabólico y renal

La mayoría de los pacientes amputados presentaban niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c %) por encima de 7.0 (72.8%), al igual que en no amputados (77.5%). El compromiso renal dado por falla renal en pacientes amputados correspondió al 30.86% y 27.5% en no amputados.

Compromiso vascular e intervenciones

Oclusión arterial en Doppler arterial de miembros inferiores se encontró en 77.8% de pacientes amputados y 50% de

Tabla 2 Características de las variables distribuidas en relación a desenlace de amputación

	Amputados (n = 81)		No amputados (n = 40)		p (bivariado)	p (multivariado)
	n	%	n	%		
<i>Previa amputación</i>	39	48.1	13	32.5	> 0.05	> 0.05
Supracondilea	5		1			
Transtibial	3		1			
Menores (Lisfranc, Chopart, Syme, Arterijos)	31		11			
<i>Nivel de amputación</i>					> 0.05	
Supracondilea	38	46.9				
Transtibial	16	19.8				
Menores (Lisfranc, Chopart, Syme, Arterijos)	27	33.3				
<i>Tabaquismo</i>	37	45	20	50	> 0.05	
VAC	14	17.2	9	22.5	> 0.05	
<i>Revascularización quirúrgica</i>	26	32	10	25	> 0.05	> 0.05
<i>Oclusión en doppler arterial</i>	63	77.8	20	50	< 0.05	< 0.05
<i>Compromiso en foto/pletismografía</i>	31	38	5	12.5	> 0.05	
<i>Tiempo evolución úlcera</i>					> 0.05	> 0.05
Días	17	20.9	9	22.5		
Semanas	18	22.2	12	30		
Meses	42	51.8	12	30		
Años	1	1.2	3	7.5		
<i>Wagner*</i>					< 0.05	> 0.05
0	2	2.5	1	2.5		
I	1	1.2	3	3.75		
II	9	11.1	10	25		
III	14	17.3	12	30		
IV	47	58	12	30		
V	6	7.4				
<i>Leucocitosis</i>	57	70.3	20	50	< 0.05	> 0.05
<i>PCR positiva</i>	79	97.5	39	97.5	> 0.05	
<i>HbA1c% > 7</i>	59	72.8	31	77.5	> 0.05	
<i>Glucemia > 126 mg/dl</i>	58	71.6	27	67.5	> 0.05	
<i>HTA</i>	65	80.2	24	60	> 0.05	
<i>ERC</i>	25	30.9	11	27.5	> 0.05	
<i>Diálisis</i>	6	7.4	3	7.5	> 0.05	
<i>Mortalidad</i>	6	7.4	7	17.5	> 0.05	

* 4 datos faltantes en Wagner. VAC: (Vacuum assisted Closure); PCR: (Proteína C Reactiva); HbA1c%: (Hemoglobina Glicosilada); HTA: (Hipertensión Arterial); ERC: (Enfermedad Renal Crónica).

pacientes no amputados. No obstante, el compromiso microvascular reportado en pletismografía/fotopletismografía se encontró en 38% de pacientes amputados y en 12.5% de pacientes no amputados. 26 pacientes (32%) amputados fueron llevados previamente a revascularización quirúrgica, mientras 10 pacientes (25%) del grupo de no amputados lo fueron.

Nivel de amputación

El nivel de amputación prevalente corresponde al nivel supracondíleo (38 – 46.9%), seguido por las amputaciones menores (arterijos, lisfranc y chopart) (27 - 33.3%) y transtibial. De dicho grupo 39 (48.1%) pacientes presentaron amputación previa, siendo la mayoría de ellas (79%) amputaciones menores, posteriormente requiriendo amputaciones

definitivas que en su mayoría corresponden a nivel supracondíleo (64%).

Tabaquismo

45% de pacientes amputados presentaban antecedente de consumo o consumo activo, mientras 50% de pacientes no amputados presentan igual comportamiento.

Tiempo de evolución de lesión

La mayoría de los pacientes amputados presentaban meses de evolución (51.8%), mientras los no amputados se presentaban igualmente con semanas y meses de evolución (30% cada uno).

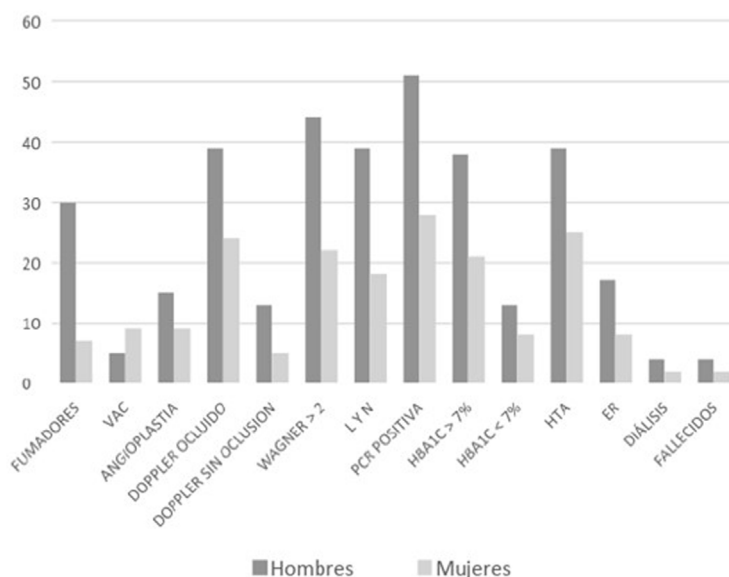


Figura 1 Características de pacientes amputados.

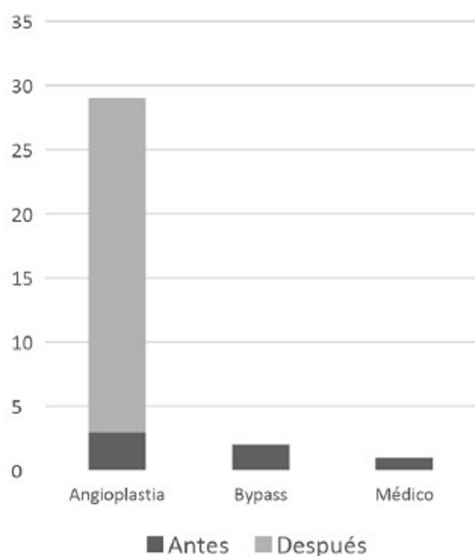


Figura 2 Conductas antes y después del 2015 en pacientes amputados.

Leucocitosis

La presencia de leucocitosis en amputados fue de un 70.3%, 50% en no amputados, mientras la positividad en reactantes de fase aguda fue de 97.5% en ambos grupos (figs. 1, 2 y 3).

El análisis bivariado reveló que el nivel de Wagner ($p < 0.05$ CI 95%), la presencia de leucocitosis ($p < 0.05$ CI 95%) y el compromiso vascular en Doppler arterial ($p < 0.05$ CI 95%) presentaban una fuerte asociación estadísticamente significativa con amputación de miembros inferiores. El antecedente de amputación de miembros inferiores, aunque no presentó una relación estadísticamente significativa en el análisis bivariado ($p = 0.09$ CI 95%), fue incluido como variable en la regresión logística multivariada dada su impor-

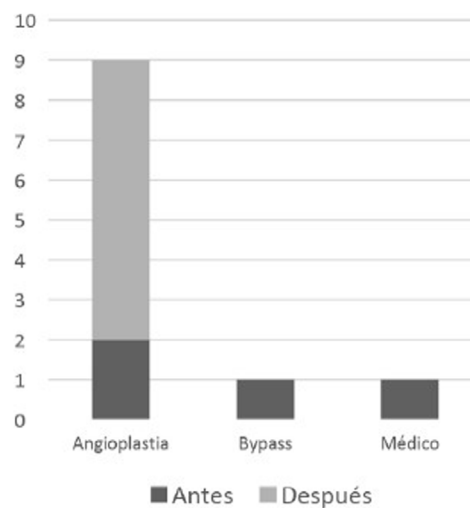


Figura 3 Conductas antes y después del 2015 en pacientes no amputados.

tancia clínica. Dicho análisis reveló que sólo el compromiso vascular en el Doppler arterial presenta una asociación estadísticamente significativa con amputación de miembros inferiores ($p < 0.05$ CI 95%), siendo esta la única variable con capacidad de predecir una probabilidad estimada de amputación entre 56 y 82% con una Sensibilidad de 72% y una Especificidad del 64%. Dado el bajo número de pacientes encontrados en los grupos de tabaquismo, VAC y foto/pletismografía, no fueron incluidos en el análisis estadístico.

El OR fue calculado para cada variable asociada a amputación, encontrando así que el nivel de Wagner se asoció a un OR de 2, leucocitosis 1.2 y el compromiso vascular 1.5. Esta última variable fue la única que presentó asociación tras la regresión logística multivariada, manteniendo un OR de 1.5.

Discusión

Evaluando los resultados obtenidos tras el análisis bi y multivariado, se encuentra que el nivel de Wagner, la presencia de leucocitosis y la presencia de oclusión vascular en Doppler arterial, son los factores estadísticamente significativos que tienen asociación con amputación de miembros inferiores en esta población. Sin embargo, llama la atención que algunos factores reportados previamente en la literatura como significativos para el desenlace de amputación de miembros inferiores en pacientes con PD, no lo fueron en nuestro estudio. Lo anterior se refleja con el análisis obtenido con el nivel de hemoglobina glicosilada^{5,15,18,21,27} y la presencia de enfermedad renal^{28–30}, donde no resultan estadísticamente significativos como fuese esperado.

En cuanto al análisis individual de cada factor, se encuentra que el nivel de Wagner presenta una fuerte relación estadísticamente significativa con la amputación de miembros inferiores, tal como fue reportado previamente en la literatura^{10,11,24}. Es de anotar que gran porcentaje de los pacientes se presentan a nuestro servicio con niveles avanzados de necrosis, hecho que refleja un importante compromiso vascular y metabólico como resultado de una enfermedad de base (DM) no controlada^{2,12}. Lo anterior puede resultar fundamental como un elemento que contribuye al detrimento en el pronóstico del paciente. Asimismo, debe tenerse en cuenta el prolongado tiempo que le toma a los pacientes para acudir al servicio desde el inicio de aparición de las lesiones, algo que, a pesar de no presentar una relación estadísticamente significativa, es fundamental en el contexto clínico del paciente.

De igual forma, la presencia de leucocitosis es un elemento objetivo que permite dilucidar el estado de la infección en un paciente, siendo claro que en nuestro estudio la presencia de leucocitosis refleja un estado infeccioso avanzado con un foco claro en miembros inferiores, y por tanto representa un factor importante en el desenlace quirúrgico definitivo como fue descrito por Fleischer et al en 2011²⁶. Es de anotar que, en nuestro estudio, la presencia de tejido desvitalizado y/ o necrótico causante de la respuesta inflamatoria, requirió manejo quirúrgico y antibiótico en un 91% de la población en búsqueda del control del foco infeccioso.

El compromiso macro y microvascular, así como las múltiples complicaciones derivadas de los mismos son directos responsables del mal pronóstico en el manejo de este tipo de pacientes^{30–35}; no obstante, no se cuenta hasta el momento con un examen que permita evaluar de forma objetiva aquel compromiso en los pequeños capilares (microvasculatura), siendo la opción más cercana el uso de la foto/pletismografía^{19,32,36,37}. La anterior presenta un rendimiento diagnóstico impreciso (Sensibilidad 83%; Especificidad 77%) frente a otros medios diagnósticos como el Ankle Braquial Index, no obstante sigue siendo hasta ahora la mejor opción diagnóstica del estado microvascular³². Nuestros resultados carecen de información suficiente para poder evaluar de forma adecuada el compromiso microvascular dado la insuficiente información disponible de foto/ pletismografía en nuestros pacientes, dado que este paraclínico sólo se estableció como parte del estudio de estos pacientes a partir del 2015 en el hospital. A pesar de lo anterior,

esta información debe evaluarse cuidadosamente y no desecharse ya que una mayor disponibilidad de datos podría brindar un análisis más veraz.

La presencia de amputación previa ha sido establecida en múltiples estudios como un factor relacionado con el manejo ablativo de pacientes con PD^{38,39}. Algunos estudios reportan la posibilidad de amputación de un miembro inferior contralateral tras un manejo ablativo previo, siendo cierto que la importancia clínica de dicho factor no puede ser obviada del análisis estadístico de este estudio a pesar de no haber demostrado una relación estadísticamente significativa^{17,23}. Adicionalmente, es importante evaluar aquellos pacientes que requirieron re-amputaciones del mismo miembro tanto en la misma como en diferente hospitalización. Esta población no representa un número importante en nuestro estudio (23% del total de la muestra), razón por la que no es posible brindar conclusiones adecuadas. No obstante, resulta un elemento a considerar dado la morbilidad inherente a procedimientos quirúrgicos a repetición, la consecuencia de un mal control metabólico y quizás un mal pronóstico inicial. Lo anterior pudiese plantear la posibilidad de un requerimiento de amputación supracondílea como manejo definitivo inicial en muchos casos.

En este estudio se encuentra que una posible razón para la diferencia de nuestros resultados frente a lo encontrado previamente en la literatura es en parte la presencia positiva de los factores tanto en el grupo con desenlace de amputación y aquellos que no la requirieron. Esto presenta la posibilidad que los pacientes manejados presenten desde el ingreso un importante compromiso sistémico a consecuencia de un avanzado compromiso metabólico secundario a un mal control de su patología de base. Lo anterior plantea la incógnita que esta población manejada tenga desde un principio un mal pronóstico para el salvamento de extremidades a pesar de las múltiples estrategias terapéuticas disponibles, hecho que ya sido expuesto previamente en la literatura^{3–5,24,25,39,40}.

En nuestro conocimiento, este estudio presenta el primer registro organizado de pacientes con PD manejados por el departamento de Ortopedia y Traumatología en la institución y en Colombia en relación con el desenlace de amputación y aquellos factores contribuyentes en dicho desenlace. A pesar de la importancia de ser un estudio adaptado a la realidad de la institución, su alcance es limitado por su diseño metodológico retrospectivo, así como un importante subregistro de pacientes previo al año 2015. Aun así, el seguimiento de dicha población, así como la inclusión de nuevos individuos podría permitir un mejor análisis estadístico de la información, así como el planteamiento y resolución de nuevos interrogantes.

Conclusión

Este estudio presenta el primer registro de pacientes con PD desde un enfoque quirúrgico adaptado a la población manejada en un hospital regional en nuestro país, no obstante, no es suficiente para reflejar la realidad de la totalidad de la población colombiana. Se concluye que el nivel de Wagner continúa siendo un predictor de mal pronóstico (a mayor Wagner mayor probabilidad de requerir amputación), de igual forma tanto el compromiso micro y macro vascular

representa un factor importante en el desenlace de amputación. De igual forma se encontró que existe probabilidad estimada estadísticamente significativa entre compromiso vascular, Wagner, leucocitosis y amputación de miembros inferiores, siendo el compromiso vascular el factor más relevante.

Es de anotar que la presencia de factores como HbA1c% elevada, así como la presencia de enfermedad renal no fueron determinantes desde el punto de vista estadístico dado que estos se encuentran afectados tanto en pacientes amputados como no amputados, pudiendo ser un importante factor de confusión.

Lo anterior no es suficiente para establecer que esta población tiene un comportamiento diferente a lo reportado en la literatura global, sin embargo, debe tenerse en cuenta para la interpretación de los resultados. Finalmente, a pesar de sus limitaciones, este estudio representa el primer paso para el desarrollo de nuevos estudios que permitan conocer y enfocar mejor los pacientes con PD.

Conflictos de intereses

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes*. 2015;6:37, <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.37>.
2. Pendsey SP. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30:75, <http://dx.doi.org/10.4103/0973-3930.62596>.
3. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero C, Campillo-Viloria N, Quintana-Marrero Y, García-Morales E, et al. Surgical treatment of limb- and life-threatening infections in the feet of patients with diabetes and at least one palpable pedal pulse: successes and lessons learnt. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10:207–13, <http://dx.doi.org/10.1177/1534734611426364>.
4. Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care*. 2012;35:2021–7, <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0200>.
5. Rümenapf G, Morbach S. What can I do with a patient with diabetes and critically impaired limb perfusion who cannot be revascularized? *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13:378–89, <http://dx.doi.org/10.1177/1534734614554283>.
6. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.055>, 1 e1-1.e18.
7. Federation ID. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition. 2022, <https://diabetesatlas.org/>.
8. Pinilla AE, Sánchez AL, Mejía A, del Pilar Barrera M. Actividades de prevención del pie diabético en pacientes de consulta externa de primer nivel. *Rev Salud Pública*. 2011;13:262–73.
9. Tamayo DC. Descripción de la epidemiología actual. 2022, <https://silo.tips/download/descripcion-de-la-epidemiologia-actual>.
10. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J*. 2017;14:537–45, <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12642>.
11. Huang Y, Xie T, Cao Y, Wu M, Yu L, Lu S, et al. Comparison of two classification systems in predicting the outcome of diabetic foot ulcers: the Wagner grade and the Saint Elia Wound score systems. *Wound Repair Regen*. 2015;23:379–85, <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12289>.
12. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016;7:153, <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v7.i7.153>.
13. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakhrkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95, <http://dx.doi.org/10.4137/BMI.S38440>.
14. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c is a Predictor of Healing Rate In Diabetic Wounds. *J Invest Dermatol*. 2011;131:2121, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.176>.
15. Zhou ZY, Liu YK, Chen HL, Yang HL, Liu F. HbA1c and Lower Extremity Amputation Risk in Patients With Diabetes: A Meta-Analysis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14:168–77, <http://dx.doi.org/10.1177/1534734615593190>.
16. Pemayun TGD, Naibaho RM, Novitasari D, Amin N, Minuljo TT. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diabet Foot Ankle*. 2015;6:29629, <http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v6.29629>.
17. Blumberg SN, Warren SM. Disparities in initial presentation and treatment outcomes of diabetic foot ulcers in a public, private, and Veterans Administration hospital. *J Diabetes*. 2014;6:68–75, <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12050>.
18. Papanas N, Maltezos E. Glycated Hemoglobin as a Risk Factor for Lower Extremity Amputations in Diabetes: "Success Is Counted Sweetest.". *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14:106–7, <http://dx.doi.org/10.1177/1534734615592313>.
19. Elgendi M. On the Analysis of Fingertip Photo-plethysmogram Signals. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8:14, <http://dx.doi.org/10.2174/157340312801215782>.
20. Varma P, Stineman MG, Dillingham TR. Epidemiology of limb loss. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25:1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2013.09.001>.
21. Nather A, Bee CS, Chan YH, Chew JLL, Lin CB, Neo S, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complications*. 2008;22:77–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2007.04.004>.
22. Yang Y, Østbye T, Tan SB, Abdul Salam ZH, Yang KS, Ong BC. Risk factors for lower extremity amputation among patients with diabetes in Singapore. *J Diabetes Complications*. 2011;25:382–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2011.08.002>.
23. Nather A, Wong KL. Distal amputations for the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4, <http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v4i0.21288>.
24. Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Care*. 2015;38:852–7, <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1598>.
25. Gershtater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52:398–407, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1226-2>.
26. Fleischer AE, Wrobel JS, Leonards A, Berg S, Evans DP, Baron RL, et al. Post-treatment leukocytosis predicts an unfavorable clinical response in patients with moderate to severe diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. 2011;50:541–6, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2011.04.023>.

27. Cull DL, Manos G, Hartley MC, Taylor SM, Langan EM, Eidt JF, et al. An early validation of the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system. *J Vasc Surg.* 2014;60:1535–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2014.08.107>.
28. Pemayun TGD, Naibaho RM, Novitasari D, Amin N, Minuljo TT. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diabet Foot Ankle.* 2015;6, <http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v6.29629>.
29. Wang A, Xu Z, Mu Y, Ji L. Clinical characteristics and medical costs in patients with diabetic amputation and nondiabetic patients with nonacute amputation in central urban hospitals in China. *Int J Low Extrem Wounds.* 2014;13:17–21, <http://dx.doi.org/10.1177/1534734614521235>.
30. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:336–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.12.001>.
31. Chao CYL, Cheing GLY. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25:604–14, <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1004>.
32. Ro DH, Moon HJ, Kim JH, Lee KM, Kim SJ, Lee DY. Photoplethysmography and continuous-wave Doppler ultrasound as a complementary test to ankle-brachial index in detection of stenotic peripheral arterial disease. *Angiology.* 2013;64:314–20, <http://dx.doi.org/10.1177/0003319712464814>.
33. Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD). *Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE).* *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:355–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2013.12.007>.
34. Brownrigg JRW, Apelqvist J, Bakker K, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Evidence-based management of PAD & the diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45:673–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.02.014>.
35. Barshes NR, Gold B, Garcia A, Bechara CF, Pisimisis G, Koungias P. Minor amputation and palliative wound care as a strategy to avoid major amputation in patients with foot infections and severe peripheral arterial disease. *Int J Low Extrem Wounds.* 2014;13:211–9, <http://dx.doi.org/10.1177/1534734614543663>.
36. de Meijer VE, van't Sant HP, Spronk S, Kusters FJ, den Hoed PT. Reference value of transcutaneous oxygen measurement in diabetic patients compared with nondiabetic patients. *J Vasc Surg.* 2008;48:382–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.03.010>.
37. Sinwar PD. The diabetic foot management – Recent advance. *Int J Surg.* 2015;15:27–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.01.023>.
38. Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro M, Barata P, Lima J, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diabetes Complications.* 2014;28:632–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.04.011>.
39. Malik RA, Tesfaye S, Ziegler D. Medical strategies to reduce amputation in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2013;30:893–900, <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12169>.
40. Liu S, He C, zhu, Cai Y, ting, Xing Q, ping, Guo Y, zhen, Chen Z, long, et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:533–44, <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S131193>.