

11227

114

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**HOSPITAL GENERAL  
DR. MIGUEL SILVA**

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

---

**FACTORES ASOCIADOS A AMPUTACION NO  
TRAUMATICA DE EXTREMIDADES INFERIORES EN  
DIABETICOS**

---

**T E S I S**

QUE PRESENTA

JUAN JUAREZ HERNANDEZ

PARA OBTENER EL TITULO EN:

**MEDICINA INTERNA**

ASESORES DE TESIS

DR. JUAN ABRAHAM BERMUDEZ

DRA. ISABEL GONZALEZ PEREZ



2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EL SUSTENTANTE

**JUAN JUAREZ HERNANDEZ**



---

ASESORES DE TESIS

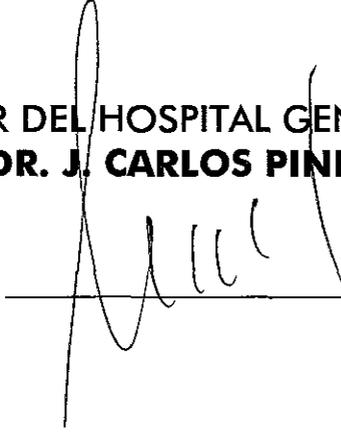
**DR. JUAN ABRAHAM BERMUDEZ**

**DRA. ISABEL GONZALEZ PEREZ**

---

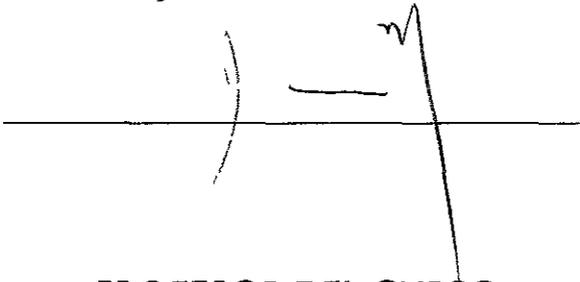
---

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA  
**DR. J. CARLOS PINEDA MARQUEZ**

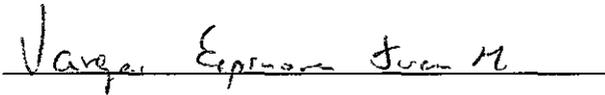


Secretaría de Salud de Michoacán  
HOSPITAL GRAL.  
"DR. MIGUEL SILVA"  
Enseñanza e Investigación

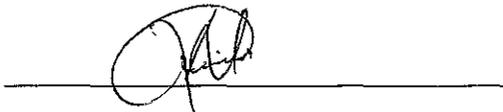
JEFE DE ENSEÑANZA  
**DR. JAIME CARRANZA M.**



PROFESOR DEL CURSO  
**DR. JUAN MANUEL VARGAS E.**



JEFE DE MEDICINA INTERNA  
**DR. J. ANTONIO ALANIS UGARTE**



*Sobran razones y  
faltan palabras para poder  
expresar mi agradecimiento*

*Y con la intención de no omitir personas*

*Quiero simplemente decir gracias  
a todos los que hicieron posible  
el presente trabajo*

# **INDICE**

	PAG
INTRODUCCION	1
FACTORES DE RIESGO PARA AMPUTACION NO TRAUMATICA DE EXTREMIDADES INFERIORES EN DIABETICOS	
I ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA	4
II NEUROPATIA PERIFERICA	6
III INFECCION	9
IV HIPERGLUCEMIA	10
V. RAZA	11
VI EDAD Y DURACION DE LA DIABETES	12
VII SEXO	14
VIII ANTECEDENTE DE AMPUTACION O LESIONES DE LOS PIES	16
IX NEFROPATIA	17
MEDIDAS DE PREVENCION	20
FACTORES ASOCIADOS A AMPUTACION NO TRAUMATICA DE EXTREMIDADES INFERIORES EN DIABETICOS (PROTOCOLO)	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
JUSTIFICACION	24
OBJETIVOS	25
HIPOTESIS	26
MATERIALES Y METODOS	27
RESULTADOS	30
CONCLUSIONES	32
TABLAS Y GRAFICOS	35
ABREVIATURAS	47
BIBLIOGRAFIA	48

## INTRODUCCION

El tratamiento de la diabetes mellitus consume una proporción considerable del total del presupuesto destinado a los programas de salud en muchos países. El costo económico de la diabetes puede ser dividido en el costo para el control de la enfermedad y el de las complicaciones, el cual se ha estimado representa al menos el 25% del total (1).

En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que las lesiones del pie ocupan uno de los principales rubros en costo del tratamiento de las complicaciones

En Suecia se han reportado a las lesiones de los pies como la complicación más importante en los diabéticos, calculándose un gasto del 25% del costo total de las hospitalizaciones de este grupo de pacientes (1)

En E.U.A los problemas de los pies y las amputaciones se consideran como un verdadero problema de salud pública, en 1999 hubo 92 000 amputaciones en diabéticos, con un costo por amputación de \$ 35 000. (2)

Apelqvist y col. (1), en un estudio de costo en el que compara las lesiones que requieren amputación con aquellas que no lo requieren, esto es, las lesiones que sanan de manera primaria, encontró que el costo de las lesiones que requieren de amputación supera considerablemente a las que no la requieren, esto dado principalmente por los gastos de hospitalización ya que los pacientes amputados requieren mas días de internamiento.

El costo en los pacientes que recibieron tratamiento médico, (los no amputados), varió notablemente de un paciente a otro, incrementándose dramáticamente en las lesiones severas, lo que demuestra la importancia de una intervención temprana y agresiva.

Los factores que influyeron de forma importante en los costos del tratamiento fueron; 1) el tipo de lesión, 2) retardo de más de dos

meses en sanar y 3) la presencia de una circulación periférica deteriorada.

Por otro lado, el riesgo de que reaparezcan las lesiones se estima que es de 50% a dos años después de haber sanado una primera lesión, esto independientemente de sí ha sido tratada con amputación o no (3)

Los pacientes diabéticos tienen una tasa de riesgo de amputación, ajustada a la edad, 15 veces mayor que los no diabéticos (4).

Además se ha encontrado una asociación entre amputación y sobrevida, la cual se calcula es del 50% a 3 años para aquellos pacientes diabéticos después de ser amputados comparada con los no amputados (5).

La predisposición de los pacientes diabéticos a tener lesiones de los pies y a amputación de las extremidades inferiores evidentemente es multifactorial, los principales factores que influyen en este riesgo son; primero la neuropatía periférica, segundo la presencia de enfermedad vascular periférica y tercero la infección.

Si bien el eslabón individual en esta cadena de causas se ha establecido en estudios clínicos o epidemiológicos, la asociación directa entre algunos factores de riesgo temprano por ejemplo: el tabaquismo y la hipertensión arterial sistémica con amputación, no han sido demostrados (4).

La hiperglicemia es el factor de riesgo mayor para el desarrollo de neuropatía periférica (6). Y esta es la causa de pérdida de la sensibilidad, lo que hace difícil la percepción de pequeños traumatismos en los pies.

La enfermedad vascular periférica puede causar gangrena y la hipoxia tisular hace que las lesiones sanen con mayor dificultad.

A las lesiones en los pies de los pacientes diabéticos generalmente se agrega infección, lo que agrava el daño tisular.

Todo lo anterior puede llevar a la necesidad de amputación.

Robert Pecoraro y col. (4), en una serie de 80 pacientes diabéticos amputados, solo en 23 pacientes encontraron una sola causa como factor unico de riesgo de amputación, y en los restantes 57 pacientes la causa de amputación fue multiple. En contraste, en los pacientes no diabéticos es más probable encontrar una causa unica de amputación, que generalmente es la enfermedad vascular periférica.

Las úlceras con dificultad para sanar fueron el factor más comun en la patogénesis de las amputaciones en estos casos. La gangrena como causa de amputación apareció en combinación con isquémia e infección presentándose en el 55% de los casos (4)

En la ultima década se ha puesto interés en la IRC como un factor que puede incrementar el riesgo de amputación de extremidades inferiores tanto en diabéticos como en no diabéticos, se ha encontrado neuropatía urémica, se ha demostrado un mayor riesgo cardiovascular e inmunodepresión en los pacientes con IRC (2)

Por lo tanto todos aquellos factores que predispongan a neuropatía periférica, enfermedad vascular periférica inmunodepresión, serán factores que predispongan a amputación de extremidades inferiores

# **FACTORES DE RIESGO PARA AMPUTACION NO TRAUMATICA DE EXTREMIDADES INFERIORES**

## **I- ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA**

Los pacientes diabéticos tienen una prevalencia creciente de enfermedad vascular periférica (EVP), esto independientemente del sexo, comparado con no diabéticos (7), y afecta con mayor frecuencia los vasos por debajo de la rodilla.

Además se ha encontrado que aquellos pacientes diabéticos referidos a estudio angiográfico por problemas vasculares tienen un daño más severo que los no diabéticos referidos por la misma causa, y tienen una probabilidad 5 veces mayor de ser amputados (8)

En el estudio Framingham (7) el riesgo relativo de claudicación intermitente, una de las formas de medir EVP, fue 4 a 5 veces mayor para los diabéticos comparado con no diabéticos, aun después de ajustar a la edad, tabaquismo e HAS, pero no se encontró correlación con hiperglicemia cuantificada por la concentración de HbA1c.

En los diabéticos la prevalencia de EVP se incrementa con la edad, tiempo de duración de la diabetes y el sexo masculino (9)

Melton y col (9) encontraron una prevalencia de 8% de arteriosclerosis obliterante en pacientes diabéticos en el momento de hacerse el diagnóstico de diabetes, 15% a 10 años y 40% a 20 años

En la población general, el tabaquismo dobla el riesgo de claudicación intermitente en ambos sexos, y la HAS incrementa el riesgo 2.5 veces en los hombres y 4 veces en las mujeres (8).

La presencia de EVP incrementa el riesgo para la aparición de úlceras, gangrena y amputación.

Los pacientes con historia de EVP tienen un riesgo de amputación de extremidades inferiores 9 veces mayor que aquellos sin historia de EVP (10)

Otras medidas indirectas de disminución en el flujo sanguíneo de las extremidades se han encontrado como factores que incrementan el riesgo de amputación, por ejemplo, una presión parcial de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>) menor de 20 mmHg se ha asociado con una pobre respuesta de curación (OR 7.5), lo que sugiere una fuerte relación entre disminución de la TcPO<sub>2</sub> y el incremento en el riesgo de amputación (10)

De igual manera, el índice de presión sistólica pierna brazo medido con doppler es relativamente más alto en pacientes amputados que en controles (0.7 vs 0.45) (10)

En el estudio de Paisey y col. (11) realizado en 503 mexicanos, solo 10 pacientes tuvieron historia inequívoca de claudicación intermitente, aun teniendo pulsos pedios disminuidos, lo que traduce que la disminución en los pulsos pedios raramente correlaciona con EVP importante.

En este mismo estudio se encontró poca relación entre EVP y tabaquismo, pero si una relación significativa con retinopatía, lo que sugiere que la disminución en los pulsos dorsales del pie y tibial posterior puede estar más en relación con enfermedad microvascular que macrovascular. Otra alternativa es que esta asociación resulte del efecto de aterosclerosis en la retina y en la circulación periférica

## II- NEUROPATIA PERIFERICA

La neuropatía periférica es una complicación común de la diabetes mellitus, sin embargo, su prevalencia exacta no se ha establecido.

En un estudio longitudinal realizado en Bruselas (12) se encontró una prevalencia de neuropatía periférica del 8% en el momento de hacer el diagnóstico de la diabetes, la cual se incrementa a 50% después de 25 años de evolución de la misma.

La neuropatía simétrica distal, es la forma más común de neuropatía en diabéticos (13), puede afectar nervios motores, nervios sensitivos y fibras autonómicas.

La disminución en la sensación de la temperatura y dolor, ardor y parestesias dolorosas son las manifestaciones más frecuentes del deterioro sensitivo en este síndrome (13).

Como resultado, aquellos pacientes con neuropatía pueden no sentir los pequeños traumas en los pies o la presión de los zapatos sobre el pie, o traumas térmicos, formándose por esto callos, úlceras y gangrena.

La neuropatía autonómica puede estar implicada en el desarrollo de lesiones en los pies (13), la falta de sudoración en los pies es causa de sequedad, lo que ocasiona grietas que se pueden infectar. La inestabilidad vasomotora puede producir cortocircuitos arteriovenosos en el pie, posiblemente debido a inervación simpática anormal, resultando en una disminución de la presión de oxígeno tisular (14).

La neuropatía periférica puede ser el precursor patológico más importante en el desarrollo de úlceras de los pies, sin embargo, es difícil separarla de la participación de otros factores de riesgo.

En un estudio de 239 pacientes con úlceras de los pies, el 62% fueron calificadas como neuropáticas y el 38% fueron calificadas como isquémicas, esto de acuerdo al examen clínico; además el 60% del grupo de lesiones isquémicas tenían neuropatía (12)

En otros estudios se ha encontrado una prevalencia hasta del 80% de neuropatía en los pacientes diabéticos con lesiones de los pies (3)

Como se comentó previamente, en la mayoría de los casos las úlceras son consecuencia de la pérdida de sensibilidad, lo que lleva a la no-detección de traumas menores en el pie.

Un método sencillo para detectar la pérdida de la sensibilidad es la prueba con el monofilamento de nylon (15), en la que aquellos con pérdida de la sensibilidad deben ser considerados como pacientes con alto riesgo de amputación.

En el estudio prospectivo de Rith-Najarian (16), que se realizó en 358 pacientes, el 19% tenían insensibilidad a la prueba del monofilamento y estos tuvieron mayor probabilidad de desarrollar úlceras de los pies (OR 9.9) y amputación (OR 17), esto comparado con aquellos pacientes que tenían buena sensibilidad, esta relación se mantuvo cuando se ajusta a la duración de la diabetes.

En otro de los estudios prospectivos, de casos y controles (10), que analiza los factores de riesgo de amputación, se encontró a la neuropatía sensitiva manifestada como ausencia de la sensación vibratoria en las extremidades inferiores como el factor de riesgo mayor para amputación, siendo este independiente y tuvo un riesgo relativo de 15.5 el significado de esta condición predisponente en términos de población de riesgo es extremadamente alto, con relación a la alta prevalencia encontrada tanto en casos (78%) como en controles (18%)

En el estudio de Mayfield (17) también de casos y controles, la neuropatía periférica se encontró como un importante factor de riesgo para amputación (OR 4.7), pero fue mayor el riesgo que

imprimió la enfermedad vascular periférica (OR 6.9), aunque no analiza el peso cuando se suman ambas condiciones.

En indios pima, se encontró que la ausencia de reflejos periféricos y el deterioro de la percepción vibratoria en la mayoría del pie, son factores predictivos de amputación, e independientes de la edad, sexo y duración de la diabetes. (17)

### **III- INFECCION**

La infección esta presente en la mayoría de las úlceras de los pies en los pacientes diabéticos y es un precursor frecuente de amputación.

El pie es el sitio de infección más frecuente en los pacientes hospitalizados por diabetes e infección (12) y las infecciones de los pies ocupan mas días de hospitalización en los diabéticos que cualquier otro tipo de complicación.

Comunmente las infecciones de los pies en los diabéticos son multimicrobianas, con participación tanto de aerobios como de anaerobios (18)

En muchos de los casos la infección precede a la isquemia y gangrena y hace difícil la curación de las lesiones (4)

La aparente asociación entre infección y ulceración puede ser el reflejo de alteraciones en la función de los leucocitos, lo cual se ha descrito en asociación con hiperglucemia (10) y puede comprometer no solamente la respuesta del huésped a la infección, sino también la respuesta celular normal al daño tisular, necesaria para la reparación

## **IV- HIPERGLUCEMIA**

La hiperglucemia se ha asociado con un aumento en el riesgo de amputación de extremidades inferiores en los pacientes diabéticos (19)

Como se mencionó previamente la hiperglucemia aparece como el principal factor en el desarrollo de la neuropatía periférica (6), misma que a su vez es uno de los principales factores de riesgo para que aparezcan lesiones de los pies y amputación consecuente. En el estudio del grupo DCCT se logró disminuir en 64% la neuropatía con un control más preciso de la hiperglucemia (20)

Hay poca evidencia de que la hiperglucemia influye en el desarrollo de enfermedad de los grandes vasos, pero puede estar asociada a enfermedad de pequeños vasos, que es más común en los pacientes diabéticos (7,21)

Los estudios más recientes que incluyen la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) como marcador del grado de hiperglucemia y el tiempo de duración de la misma encuentran un riesgo apenas significativamente mayor entre la elevación de esta y el riesgo de amputación, sobre todo cuando la concentración sérica de la HbA1c rebasa el 9% (10)

Por otro lado, como se mencionó previamente, y aunque aun existe controversia al respecto, la hiperglucemia puede estar relacionada con la disfunción de leucocitos y el deterioro del sistema inmunológico, lo que repercute tanto en las defensas del huésped como en la capacidad de sanar de los tejidos (10).

## V- RAZA

La raza puede ser un factor que influya en la amputación de extremidades inferiores en los pacientes diabéticos, se ha encontrado por ejemplo que en pacientes diabéticos de raza negra el riesgo de amputación de extremidades inferiores es 2.3 veces mayor que en diabéticos de raza blanca (estudio realizado en Carolina del sur) y 1.4 veces mayor en no blancos que en blancos (en New Jersey). (17)

La tasa de amputación de indios Pima con diabetes es 3.7 veces mayor cuando se compara con la tasa de amputación de diabéticos de 6 estados en U.S.A. (17)

Hay estudios que sugieren que la alta prevalencia de hipertensión arterial y tabaquismo en la raza negra puede jugar un papel importante en el mayor riesgo de amputación de este grupo (12).

Si bien no está claro el papel que juega el nivel socioeconómico más que la raza en no blancos, estudios en los que se han comparado diferentes grupos étnicos con características socioeconómicas similares se ha encontrado diferencia en la prevalencia de amputación.

Schraer y col (5) en un estudio realizado en nativos de Alaska encontró una incidencia de 5 por mil personas por año. Entre tres grupos étnicos comparados se encontraron diferencias, con una incidencia de 3.7 por mil personas por año en el grupo de menor incidencia, comparado con 20.8 por mil personas por año en el grupo de mayor incidencia

## VI- EDAD Y DURACION DE LA DIABETES

Entre los pacientes con diabetes el riesgo de amputación se incrementa con la edad.

Comparado con diabéticos menores de 45 años el riesgo para pacientes en el grupo de edad entre 45 y 64 años es dos a tres veces mayor y en aquellos mayores de 64 años el riesgo es 7 veces mayor.

En el estudio realizado en los indios Pima (17) la duración de la diabetes fue un factor de riesgo significativo para amputación, aun después de ajustar a la edad y sexo.

Reiber y col. (10) encuentra un aumento del riesgo en forma proporcional al incremento en la edad, principalmente en pacientes con diabetes insulínica, pero no encuentra relación con el tiempo de evolución de la diabetes en contraste con otros estudios.

Paisey y col (11) encontraron asociación entre duración de la diabetes y enfermedad vascular periférica (11.4 años en los casos contra 10 años en los controles,  $p < 0.01$ ).

Valway y col. (22), en un estudio epidemiológico de 12 años realizado en nativos americanos, encuentra relación entre la edad y el riesgo de amputación, de 929 pacientes diabéticos amputados el 51% tenían edades entre 45 y 64 años, mientras que solo el 15.7% tenían menos de 45 años y 32.8% fueron mayores de 64 años, al comparar con no diabéticos amputados este mismo autor encuentra que en los diabéticos entre 15 y 44 años el riesgo de amputación se incrementa 158 veces, para la edad entre 45 y 64 años se incrementa 51.6 veces y para los mayores de 65 años se incrementa 19 veces. Si bien la diabetes se asoció con un incremento del riesgo de amputación en todos los grupos de edad, también se encontró que los diabéticos amputados son relativamente más jóvenes que los no diabéticos.

Mayfield (17) encuentra también una diferencia significativa en los mayores de 55 años (54 vs 31%,  $p < 0.001$ ) y en la duración de la diabetes de 20 años o mas (51 vs 18%  $p < 0.001$ )

Por todo esto podemos considerar a los pacientes mayores de 45 años como población de riesgo mayor para amputación de extremidades inferiores, sobre todo si son diabéticos y con mayor riesgo cuanto mayor sea el tiempo de evolución de la diabetes

## VII- SEXO

Siendo la enfermedad vascular periférica uno de los principales factores de riesgo para amputación de extremidades inferiores es esperado que aquellos factores que predisponen a esta (la EVP) directa o indirectamente predispongan a la amputación de extremidades inferiores, es el caso del sexo masculino del cual esta demostrada su asociación con aterosclerosis.

Se ha encontrado que el riesgo de amputación de extremidades inferiores es 1.4 a 2.6 veces mayor para hombres que para mujeres diabéticas (19)

Los hombres con diabetes tienen mayor riesgo de padecer EVP, sin embargo, el tabaquismo es un factor de confusión en estos casos (23)

En el estudio Framingham la incidencia de claudicación intermitente ajustada a la edad fue 50% mayor para hombres que para mujeres con diabetes (7)

El riesgo de desarrollar neuropatía es ligeramente mayor en hombres que en mujeres (24)

En el estudio de Schraer (5), realizado en nativos de Alaska, se encontró un riesgo significativamente mayor para hombres que para mujeres (7.5 por 1000 personas por año para hombres y 3.4 por 1000 personas por año para las mujeres).

Dos de los pocos estudios prospectivos de casos y controles existentes encuentran cierta relación del riesgo de amputación de extremidades inferiores y el sexo.

En el estudio de Valway (22) el 54.7% de los pacientes amputados fueron hombres, mientras que en el estudio de Mayfield (18) también

se encuentra mayor incidencia en el sexo masculino, con 53% para los casos y 37% para los controles.

Nelson (19) en un estudio de 84 casos de amputaciones encuentra una tasa de amputación 2.6 veces mayor en hombres que en mujeres, misma que se incrementa con la edad en ambos sexos.

Paisey (11) encontró una prevalencia similar de enfermedad vascular periférica para hombres y mujeres en su grupo de 503 mexicanos estudiados. En este grupo de pacientes solo seis requirieron amputación

## **VIII- ANTECEDENTE DE AMPUTACION O LESIONES DE LOS PIES**

Para los pacientes diabéticos que han tenido una amputación previa por debajo o por arriba de la rodilla el riesgo de amputación de la extremidad contralateral después de 3 años es 10 a 20 veces mayor que en la población general de diabéticos (25)

El riesgo de amputación en la misma extremidad teóricamente se incrementa después de una amputación menor comparado con sujetos diabéticos a los que nunca se les ha realizado algún procedimiento de este tipo.

Los pacientes diabéticos quienes han tenido algún tipo de lesión del pie tales como úlceras, deformidad o infección se consideran como de alto riesgo de progresión de la lesión y de una eventual amputación (16).

En el estudio de Mayfield (17), la historia de úlceras previas aparece como un factor de riesgo (OR 5.5).

## **IX- NEFROPATIA**

Hasta 1972 se consideraba a la diabetes mellitus como una contraindicación para ingresar a un paciente con insuficiencia renal crónica a un programa de diálisis o de transplante, desde entonces a la fecha el número de pacientes tratados por IRCT se ha incrementado dramáticamente (26).

Para 1994 había 62 266 pacientes en los programas de remplazo renal en los Estados Unidos de América (26)

La diabetes mellitus es la causa más común de insuficiencia renal crónica, en 1994 el 38% de todos los casos nuevos de insuficiencia renal crónica fueron por diabetes. (26 )

La progresión de la nefropatía diabética hasta insuficiencia renal crónica se asocia con la progresión de otras complicaciones de la diabetes como son; neuropatía y enfermedad vascular periférica (27)

No es poco común que la amputación de extremidades inferiores terminando en la pérdida de uno de los miembros o ambos, se dé en apacientes con insuficiencia renal crónica.

La patogénesis de las amputaciones en la diabetes mellitus es multifactorial, la cascada de eventos generalmente va en el sentido de la aparición de neuropatía, traumatismos de repetición, aparición de úlceras en combinación con isquemia y dificultad para sanar y gangrena (4)

El diabético con insuficiencia renal crónica es un paciente con alto riesgo de llegar a la situación antes mencionada.

Condiciones similares, esto es, neuropatía periférica y enfermedad vascular periférica, se pueden dar en pacientes no diabéticos con insuficiencia renal crónica (28)

Las diversas alteraciones metabólicas que se dan en la insuficiencia renal crónica como son: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial sistémica conllevan a un mayor índice de arteriosclerosis (28)

La arteriosclerosis de la aorta y arterias periféricas es un problema serio de los pacientes en diálisis, esta es la principal causa de claudicación intermitente, de gangrena y pérdida de las extremidades (29).

Además, como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario que se desarrolla en los pacientes con insuficiencia renal crónica y el pobre control de los productos de calcio y fósforo, la calcificación de los vasos de pequeño, mediano y gran calibre es una complicación más (28).

Todo esto incrementa el riesgo de necrosis de la piel, infección, gangrena y pérdida de las extremidades.

Otros factores asociados con riesgo de isquemia tisular en estos pacientes con insuficiencia renal crónica son la hipotensión arterial por diálisis y la anemia (28)

A pesar de todos estos conocidos factores que llevan a los pacientes con insuficiencia renal crónica a un alto riesgo de amputación de extremidades inferiores, la nefropatía es una entidad a la que se le pone poco énfasis en los estudios clínicos de factores de riesgo de amputación no traumática.

Nelson (19) en el estudio de seguimiento a 12 años en indios Pima encontró a la nefropatía (medida como proteinuria persistente de más de un gramo por día) como un factor de riesgo de amputación de extremidades inferiores (OR 2.2).

Mayfield y col.(17), en un grupo de pacientes de la misma etnia (indios Pima ), encontró que los pacientes con insuficiencia renal crónica, definida por una creatinina sérica mayor de 4 mg/dl, en

diálisis o con trasplante renal, tiene un riesgo relativo de 5.1 comparado con un grupo control.

Reiber (10) en un estudio de casos y controles realizado en veteranos de Estados Unidos de América, aunque no analiza propiamente la nefropatía, encontró que un BUN mayor de 25 mg/dl se asocia con un mayor riesgo de amputación.

Franklin y col (30) encuentra también una correlación entre nefropatía, definida por proteinuria mayor de 200 microgramos / ml , y neuropatía, misma que es el principal factor de riesgo para amputación de extremidades en los pacientes diabéticos

Eggers (26), en un estudio descriptivo de una serie de 706 952 pacientes con insuficiencia renal crónica (en diálisis o transplantados), encontró 24 886 hospitalizaciones en las que se realizaron al menos una amputación de extremidades inferiores, de las cuales 25 037 fueron realizadas en diabéticos, con una tasa anual de 13.8 por 100 hospitalizaciones.

## MEDIDAS DE PREVENCION

Las medidas de prevención de amputación de extremidades inferiores en los pacientes con diabetes deben estar encaminadas a la prevención de las principales condiciones que pueden llevar al paciente a terminar en lesiones de los pies y amputación, esto es, la neuropatía periférica y la enfermedad vascular periférica, así como la prevención, detección temprana y tratamiento de las lesiones de los pies.

Las personas con un alto riesgo de amputación deben ser identificadas, valoradas y tratadas de acuerdo a su riesgo.

Bild (12) propone clasificar a los pacientes en 3 grupos de riesgo: en el primero, el grupo de mayor riesgo entrarían los pacientes previamente amputados o con historia de úlceras de los pies, en el segundo entrarían los pacientes con neuropatía y/o EVP, en el tercero los pacientes mayores de 40 años o con diabetes de más de 10 años de duración; con un riesgo decreciente en los tres grupos.

Mayfield (17) propone un sistema de clasificación de riesgo de amputación sumando los factores como: neuropatía periférica, EVP, deformidades óseas, y antecedente de úlceras de los pies. Encuentra un incremento progresivo del riesgo conforme se suman factores, con un OR de 1 para aquellos que suman 0 factores, 2.1 para aquellos con un factor, 4.5 para aquellos con 2 y 9.7 para aquellos con 3 o 4 factores.

Desde 1989 tanto en E U A como en Europa se fijó la meta de disminuir al 50% el número de amputaciones para el año 2000, desde entonces a la fecha los reportes de los resultados con las medidas instituidas son ambiguos (2)

Litzelman (31) en 1993 logra disminuir el riesgo de presentar lesiones graves de los pies en 191 pacientes en los que se implementó un programa educativo de cuidados de los pies,

comparado con un grupo control que no llevó el programa (OR 0.41), aunque el tiempo de seguimiento fue corto (un año) y no se midió la complicación mayor que es la amputación.

Rith-Najarian (16) reporta una disminución de 48% en las amputaciones para 1998 después de implementar un sistema de guías de cuidados primarios en nativos norteamericanos.

Trauner (32) en un análisis que hace de 2 poblaciones alemanas en las que se instituyó el programa de prevención de amputaciones no encuentra disminución en la incidencia hasta 1998.

Lo anterior no debe desalentar a continuar con los programas de prevención, si bien si obliga a revalorarlos, a considerar el continuar con una investigación exhaustiva al respecto y plantear la posibilidad de diferencias existentes de un grupo poblaciones a otro

## **FACTORES ASOCIADOS A AMPUTACION NO TRAUMATICA DE EXTREMIDADES INFERIORES EN PACIENTES DIABETICOS**

Como se menciona previamente, la amputación de extremidades inferiores en pacientes diabéticos se ha convertido en un problema de salud pública, con una prevalencia cada vez mayor conforme se incrementa la prevalencia de diabetes, con un costo económico enorme, pero aun más, con un costo personal para el enfermo aun mayor en vista de que le afecta en forma física, mental y social

Se han realizado múltiples estudios respecto a los factores de riesgo y/o factores asociados a la pérdida no traumática de las extremidades inferiores en los diabéticos con resultados semejantes respecto a algunos de ellos, pero controvertibles aun respecto a otros como raza, tabaquismo, HAS y nefropatía.

Esto plantea la posibilidad de diferencias existentes en cuanto a los grupos de población analizados en los que pueden intervenir factores genéticos o ambientales como las diferencias en los tratamientos o hábitos de vida.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Son el sexo, edad, tabaquismo, HAS, infección e insuficiencia renal crónica factores asociados a amputación no traumática de extremidades inferiores en diabéticos mexicanos?

## **JUSTIFICACION**

El identificar los factores asociados a amputación no traumática de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos permitirá clasificar a estos en subpoblaciones de mayor o menor riesgo, teniendo en consideración que la diabetes por si misma incrementa hasta en 15 veces el riesgo de amputación.

Permitirá también hacer algunas consideraciones respecto a las diferencias entre una población de mexicanos, en particular, con respecto a las poblaciones previamente estudiadas.

## **OBJETIVOS**

- a) Determinar si los factores de edad, sexo, tabaquismo hipertensión arterial sistémica e insuficiencia renal crónica incrementan el riesgo de amputación de extremidades inferiores en diabéticos.
- b) Determinar el papel que juegan la isquemia e infección en la amputación.

## **HIPOTESIS**

La edad, sexo, tabaquismo, HAS, infección, necrosis e insuficiencia renal crónica son factores asociados a amputación no traumática de extremidades inferiores en diabéticos.

## **MATERIALES Y METODOS**

### **A) TIPO DE ESTUDIO**

Retrospectivo de casos y controles

### **B) FUENTE DE DATOS**

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes hospitalizados por amputación no traumática de extremidades inferiores, en el Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia, en el periodo comprendido entre enero de 1999 y diciembre del 2000

### **C) CRITERIOS DE INCLUSION**

Se incluyeron en el estudio: 1) pacientes diabéticos, 2) que fueron amputados de extremidades inferiores durante el tiempo del estudio 3) que tuvieran al menos dos determinaciones de creatinina sérica, con un intervalo de tiempo de un mes entre una y otra determinación. 4) que fueran mayores de 15 años.

### **D) CRITERIOS DE NO INCLUSION**

No se incluyeron: 1) pacientes diabéticos con lesiones no traumáticas de las extremidades inferiores que no fueron amputados, 2) los amputados por causa traumática, 3) que tuvieran amputaciones previas, y 4) todos aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión.

Se consideró como grupo de casos a los pacientes diabéticos amputados que cumplieron con los criterios de inclusión, se incluyó un segundo grupo de diabéticos hospitalizados en el mismo lapso del estudio, por causa diferente a problemas de los pies, sin antecedente de amputación y que cumplieron los criterios de inclusión 3 y 4, se considero a este grupo como control

Se determinaron las variables de edad, sexo, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, e IRC. Se determinó la existencia o no de isquemia o necrosis y de infección. Se determinó el nivel de amputación y la necesidad o no de reintervención (reamputación).

Se definió como insuficiencia renal crónica la presencia de una creatinina sérica igual o mayor de 2.4 mg/dl, con tendencia evidente a incrementarse, o aquellos pacientes en diálisis peritoneal o hemodiálisis, se tomo como referencia las concentraciones de creatinina presentes durante la hospitalización en que se realizó la amputación en los casos, o de la primera hospitalización durante el lapso del estudio en los controles.

Se definió como diabéticos aquellos pacientes con glicemia en ayunas mayor de 140 o menores pero bajo tratamiento con hipoglucemiantes.

Se definió como hipertensión arterial sistémica a los pacientes con cifras de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y diastólica mayor de 90 mmHg, o que estuvieran en tratamiento antihipertensivo.

Se definió como tabaquismo aquellos pacientes que fumaban cinco cigarrillos al día como mínimo y que tuvieran al menos un año fumando.

De acuerdo al segmento amputado se definió como amputación del pie aquellas realizadas en forma distal a los maleolos, amputaciones por debajo de la rodilla a las realizadas en forma distal a los cóndilos y por arriba de la rodilla a las realizadas en forma proximal a los cóndilos.

Se definió como infección a la presencia de material purulento en las lesiones y/o a la presencia de cultivos positivos de las mismas.

Se definió como reamputación a las amputaciones realizadas en un mismo paciente y en una misma extremidad previamente amputada.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva que incluyó media aritmética como medida de tendencia central y medidas de dispersión como la desviación y el error estándar y el rango. Además se realizó prueba de "t" de student no pareada para comparar variables continuas entre los pacientes amputados y no amputados. También se realizó prueba de "chi" cuadrada para hacer análisis de proporciones entre los grupos de amputados y no amputados. Se calculó la tasa de oportunidad (OR) para cada una de las variables, considerando como factor asociado a la amputación a aquel que se presenta con una tasa de oportunidad mayor a 2.

## RESULTADOS

Entre enero de 1999 y diciembre del 2000 hubo 81 hospitalizaciones por amputación no traumática de extremidades inferiores en el Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia. De estas, 69 fueron realizadas en pacientes diabéticos (85%), con 12 amputaciones en no diabéticos.

De los 69 pacientes diabéticos amputados 59 cumplieron con los criterios de inclusión para considerarlos como casos, en el grupo control se incluyó un número igual de pacientes con las características previamente mencionadas.

En el grupo de los casos (diabéticos amputados) hubo 32 hombres y 27 mujeres (proporción de 1.2:1).

Cuando se comparó el sexo masculino con el grupo de los controles, en el grupo de los casos hubo mayor probabilidad de ser hombres (54% vs 27%, OR 2.26,  $x^2=5.18E-02$ ) (tabla y gráfico 2)

La edad promedio fue mayor en el grupo de los casos que en los controles (63 años vs 54 años), el 76% de los amputados tenía más de 54 años, contra 44% de los controles, con una mayor probabilidad de ser amputados para aquellos pacientes que sobrepasan los 54 años (OR 6.6) (tabla y gráfico 1)

En cuanto al tabaquismo, este fue más frecuente en el grupo de casos que en los controles (40% vs 12%, OR 4.7,  $x^2=1.95E-05$ ), aunque evidentemente es una característica más asociada al sexo masculino, 21 pacientes con tabaquismo en el grupo de los casos fueron hombres (91%), mientras que en el grupo de los controles 5 del total fueron hombre (71%) (tabla y gráfico 3).

En el caso de la hipertensión arterial sistémica estuvo presente en el 30% de los casos contra 37% de los controles (OR 0.45,  $x^2=4.09E-03$ ) (tabla y gráfico 5).

En cuanto a los niveles de amputación, en el grupo de los diabéticos amputados hubo 40 amputaciones transmetatarsianas (70% de los pacientes), 2 amputaciones del pie (3%), 10 amputaciones por debajo de la rodilla (16.9%) y 23 por arriba de la rodilla (38.9%), con 16 reamputaciones (27%). (tabla y gráfico 9 y 10)

Del grupo de amputados diabéticos, 55 tuvieron necrosis (93%) y la infección estuvo presente en la misma proporción, 51(86.4%) pacientes tuvieron ambas (infección y necrosis), 4 pacientes tuvieron solo necrosis (6.7%) y 4 tuvieron solo infección (6.7%) (Tabla y gráfico 11).

En cuanto a la insuficiencia renal crónica, de los 59 pacientes diabéticos amputados solo 3 (5%) tuvieron creatinina sérica igual o mayor a 2.4 mg/dl, mientras que en el grupo de los controles hubo 13 (22%) pacientes con creatinina igual o mayor a 2.4 mg/dl, (OR 0.04), (tabla y gráfico 6 y 7).

Del total de pacientes con insuficiencia renal crónica hospitalizados en el mismo lapso (129 pacientes), el 2.3% fueron amputados (3 pacientes), todos los amputados dentro de este grupo fueron diabéticos (tabla y gráfico 8).

## CONCLUSIONES

Cuando se analiza la edad se encuentra una diferencia significativa entre los casos y los controles (63 vs 54 años respectivamente), siendo mayor la edad de los pacientes amputados, lo que concuerda con los resultados de estudios previos (18,25)

La edad de los pacientes amputados es similar a la de amputados no diabéticos (60 años en los amputados en el mismo hospital y en el mismo tiempo) y coincide con la edad de mayor riesgo de oclusión arterial por aterosclerosis (mayores de 55 años).

En cuanto al sexo, hubo una mayor probabilidad de ser hombre en los casos con respecto a los controles, lo que coincide con estudios previos (18), sin embargo, la diabetes incrementa el riesgo de amputación en las mujeres igualando casi la proporción hombre/mujer (1.2:1), lo que no sucede con los no diabéticos (4 5:1).

El tabaquismo en este grupo de pacientes fue un factor difícil de analizar en virtud de que definitivamente va ligado al sexo, siendo mucho más frecuente en los hombres, sin embargo, cuando se analiza el tabaquismo exclusivamente para el sexo masculino se encuentra cierta diferencia entre casos y controles (68% vs 31%, OR 4 2), (tabla y gráfico 4).

La HAS no fue un factor asociado a la amputación de extremidades inferiores en diabéticos, siendo mas frecuente en los controles que en los casos (OR 0 45).

La infección y la necrosis fueron los dos factores de mayor peso en la amputación, ambos íntimamente asociados demostrado esto por el hecho de que 86.5% de los pacientes amputados tuvieron tanto infección como necrosis.

El hecho de que el 93% de los pacientes amputados estuvieran infectados traduce la importancia de esta en la patogénesis de las amputaciones, y es de considerar el papel que esta tiene en la aparición de isquemia tisular, partiendo de esto podemos considerar que un buen número de amputaciones pudiera ser prevenida con terapia temprana y agresiva de la infección.

Si bien la necrosis juega uno de los papeles más importantes en las amputaciones el hecho de que solo 4 pacientes (6.7%) tuvieron esta como causa única de amputación traduce el origen multifactorial, a diferencia de los no diabéticos en quienes la necrosis por oclusión arterial es el factor principal en las amputaciones (63% de los pacientes no diabéticos amputados en el mismo tiempo del estudio).

La mayoría de las amputaciones fueron distales (transmetatarsianas), lo que traduce una afección más de vasos de pequeño calibre que de gran calibre, en la que la infección vuelve a cobrar importancia.

El hecho de que 21% de los pacientes requirieran de reamputación sugiere la posibilidad de daño vascular más haya de lo previsto por mera observación y obliga a pensar en métodos más precisos para la valoración de esta antes de la amputación (ultrasonido dopler o angiografía), o bien, el hecho de que no se ha seguido la amputación de una terapia antimicrobiana adecuada, en este sentido debe tomarse en cuenta que la necesidad de reamputación alarga la estancia hospitalaria e incrementa los costos.

En este estudio la insuficiencia renal crónica no se demostró como un factor de riesgo para amputación no traumática de extremidades inferiores en pacientes diabéticos.

Deben analizarse varios aspectos a este respecto:

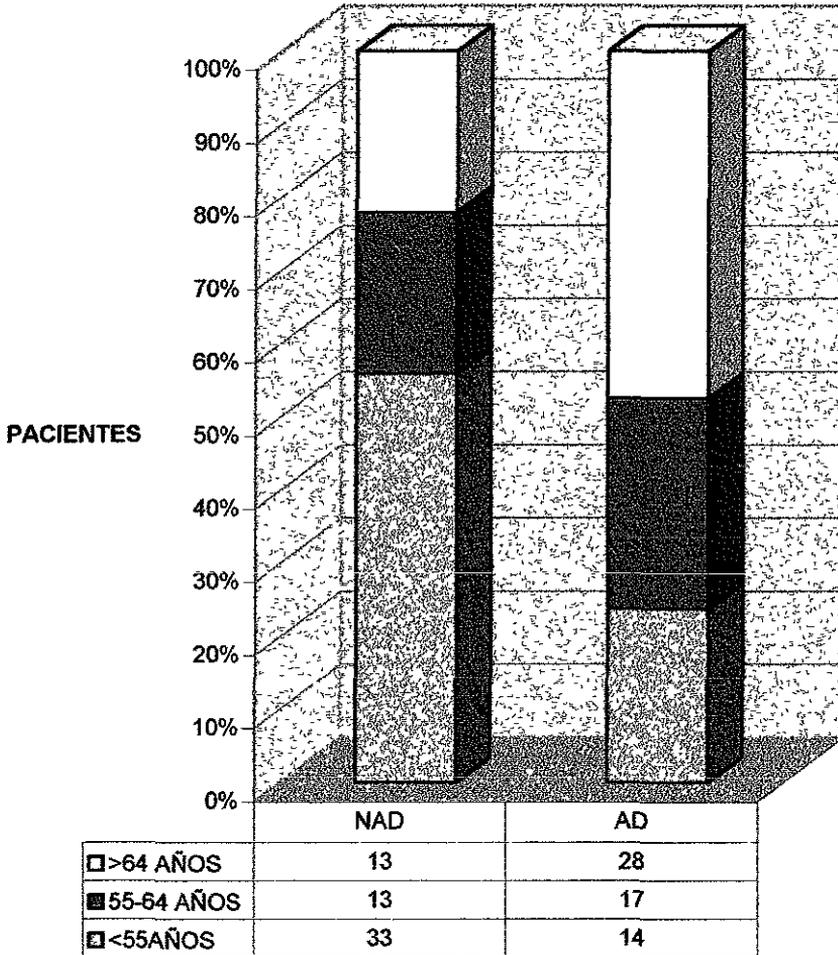
Primero, la frecuencia de insuficiencia renal crónica fue mayor en mujeres que en hombres (casos nuevos de IRC durante el tiempo del estudio), el 77% fueron mujeres, con una proporción mujer/hombre de 3.3:1 (tabla y gráfico 1).

Se encontró entonces en este grupo de pacientes una predisposición en el sexo femenino a desarrollar IRC por nefropatía diabética, (lo que no se ha demostrado en estudios previos (36) ), misma que esta en correlación inversa con la predisposición a la amputación, que es igual o mayor en los hombres.

Segundo, el hecho de que los pacientes con insuficiencia renal crónica por nefropatía diabética son relativamente más jóvenes que los diabéticos amputados (56 años vs 63 años respectivamente), sugiere que la insuficiencia renal crónica se da a edades más tempranas antes de entrar a la edad de mayor riesgo de amputación y si consideramos el lapso de diferencia de edad (7 años) podemos hacer la consideración de que es probable que la supervivencia de los pacientes que hacen insuficiencia renal crónica es menor que este tiempo, podemos presuponer entonces que el enfermo con insuficiencia renal crónica fallece antes de que su riesgo de amputación se incremente.

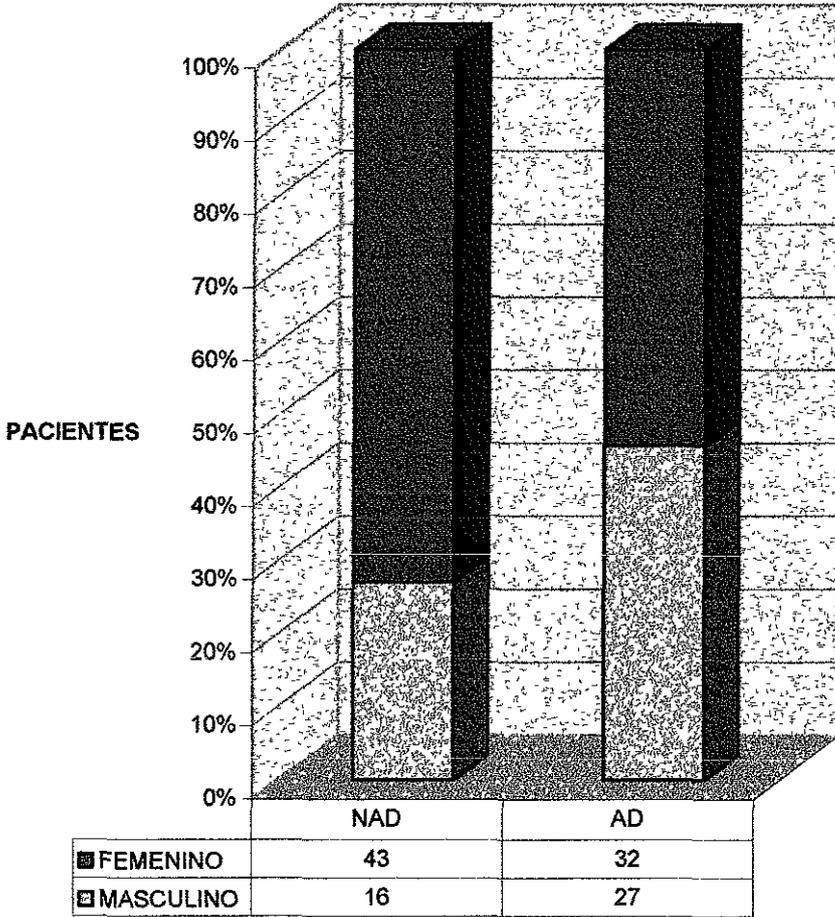
Debemos tomar en cuenta el que en el caso de los diabéticos hubo mayor número de mujeres en el grupo control, y como se mencionó previamente las mujeres tienen una mayor frecuencia de insuficiencia renal crónica, lo que puede dar sesgo a los resultados, y el otro punto es que la muestra de pacientes elegida para el grupo control es representativa de los diabéticos hospitalizados pero puede no serlo de la población general de diabéticos.

### DISTRIBUCION DE ACUERDO A LA EDAD tabla y gráfico 1



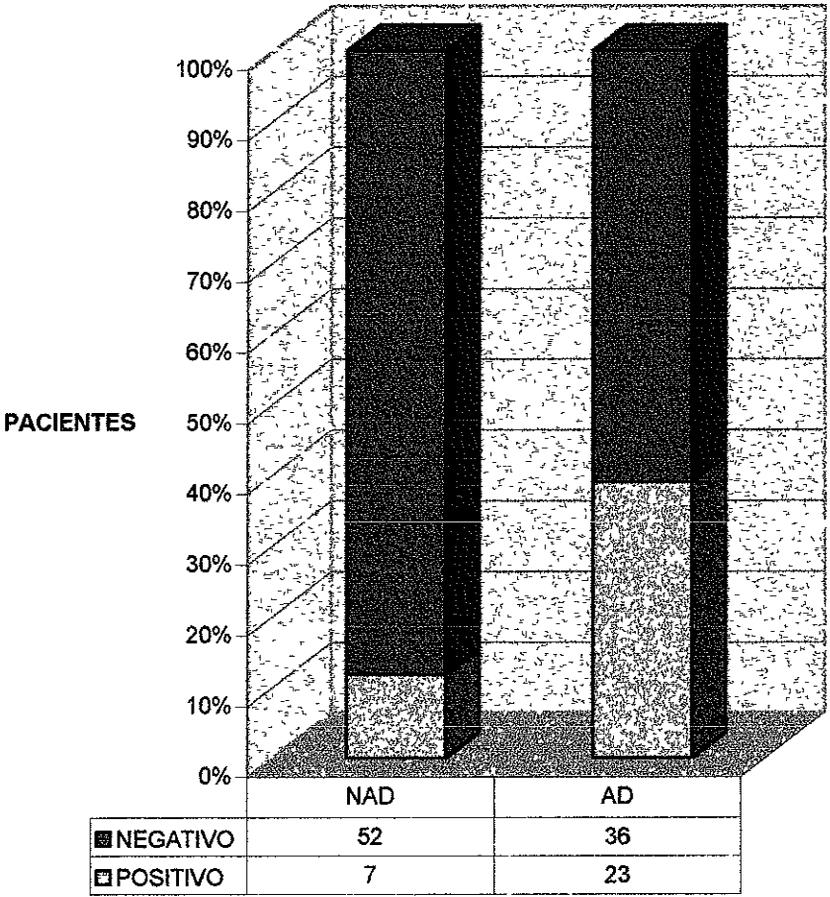
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DISTRIBUCION DE ACUERDO AL SEXO**  
tabla y gráfico 2



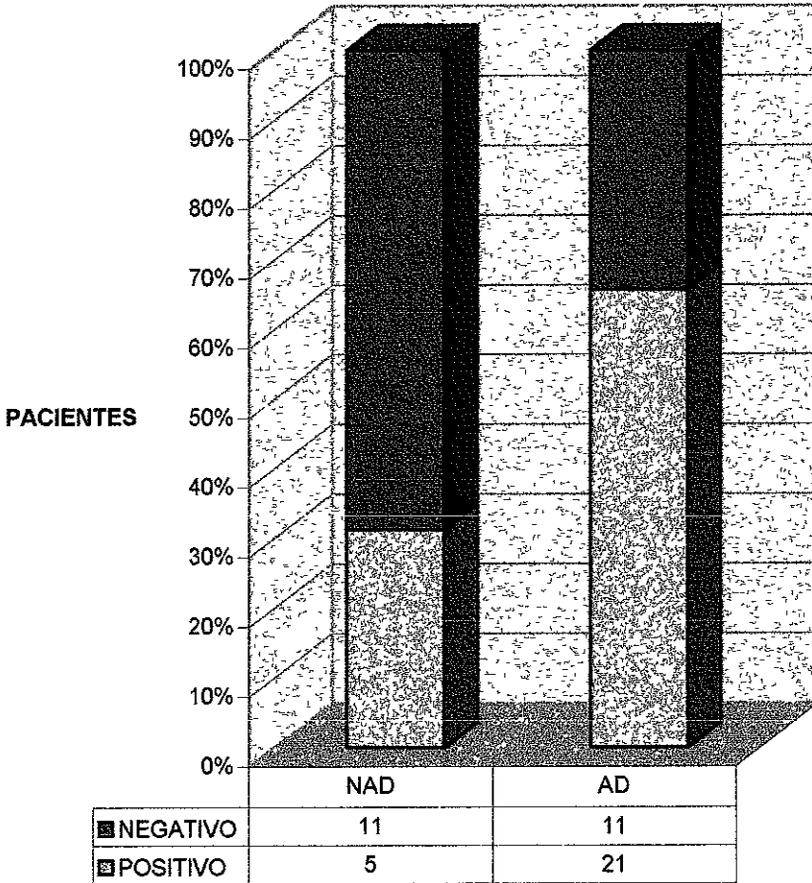
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DISTRIBUCION DE ACUERDO AL  
TABAQUISMO  
tabla y gráfico 3**



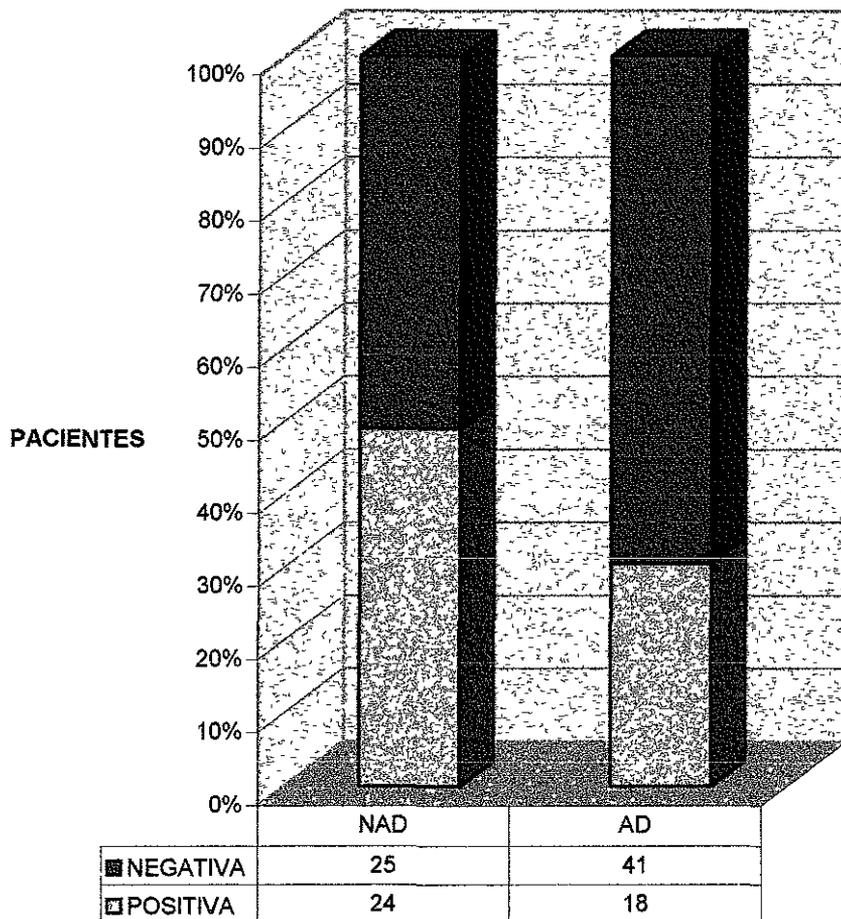
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DISTRIBUCION DE ACUERDO AL  
TABAQUISMO EN HOMBRES**  
tabla y gráfico 4



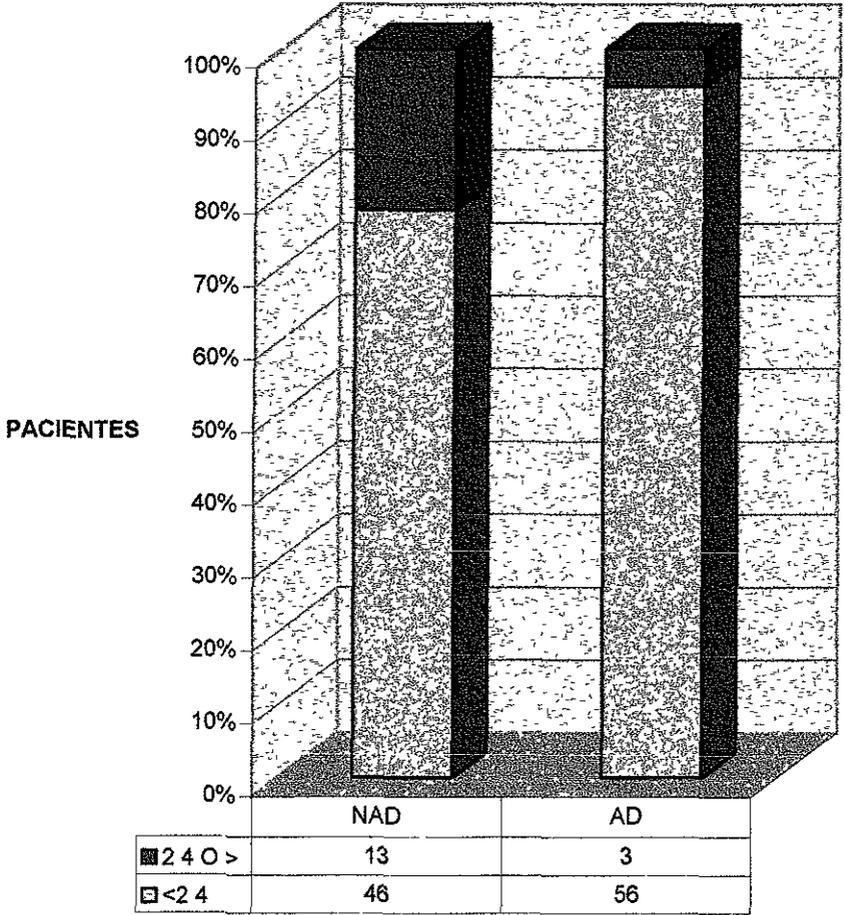
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### DISTRIBUCION DE ACUERDO A LA HAS tabla y gráfico 5



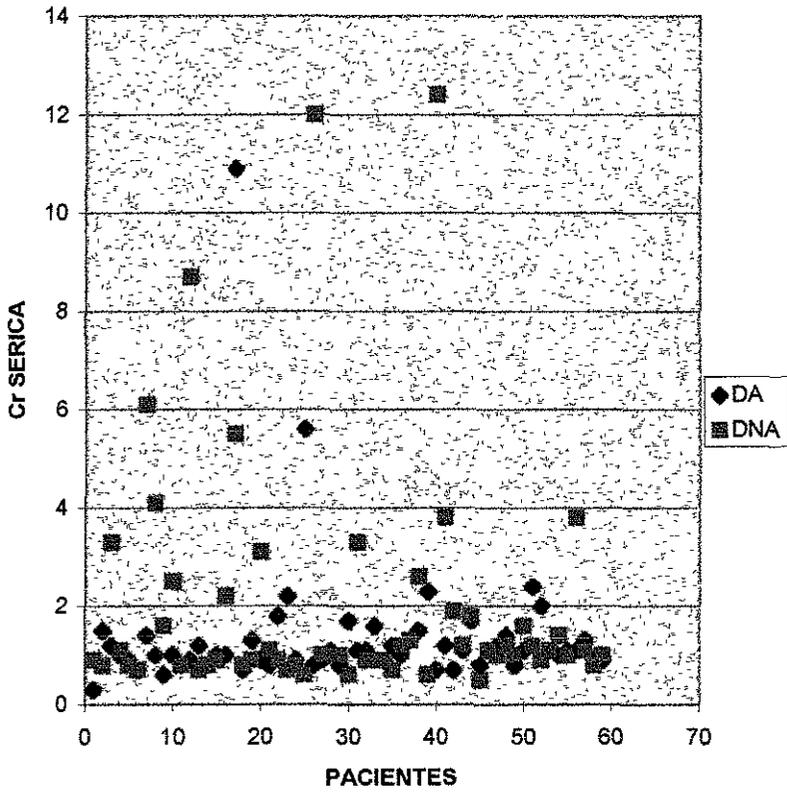
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### DISTRIBUCION DE ACUERDO A LA IRC tabla y gráfico 6



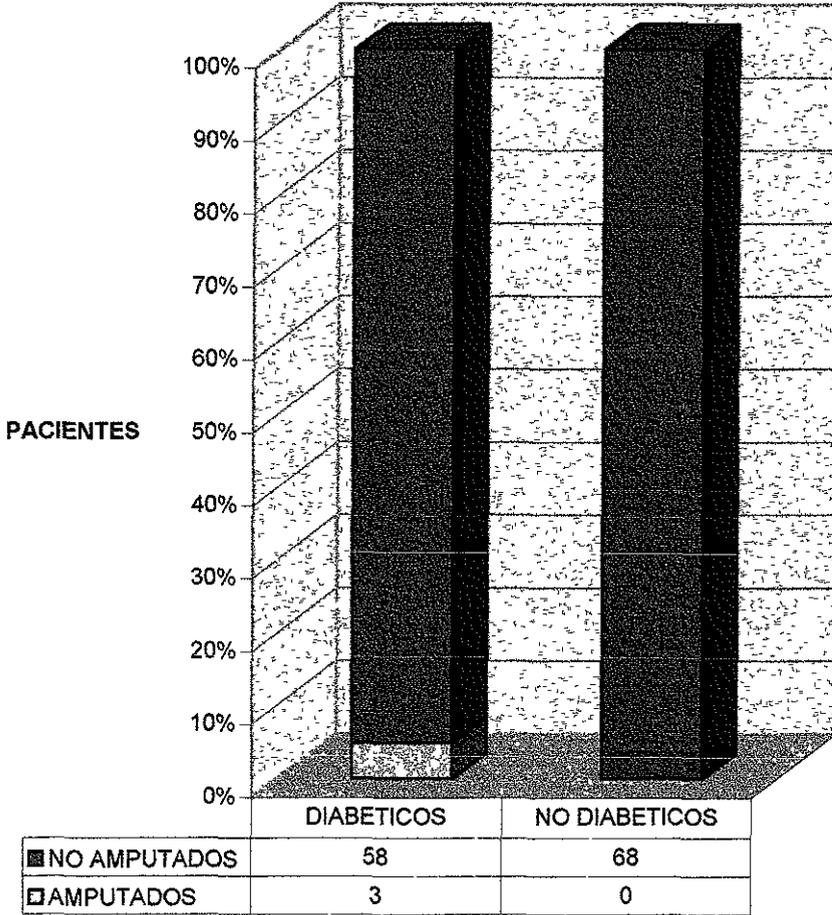
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DISPERCION DE ACUERDO A LOS  
NIVELES DE CREATININA**  
Gráfico 7



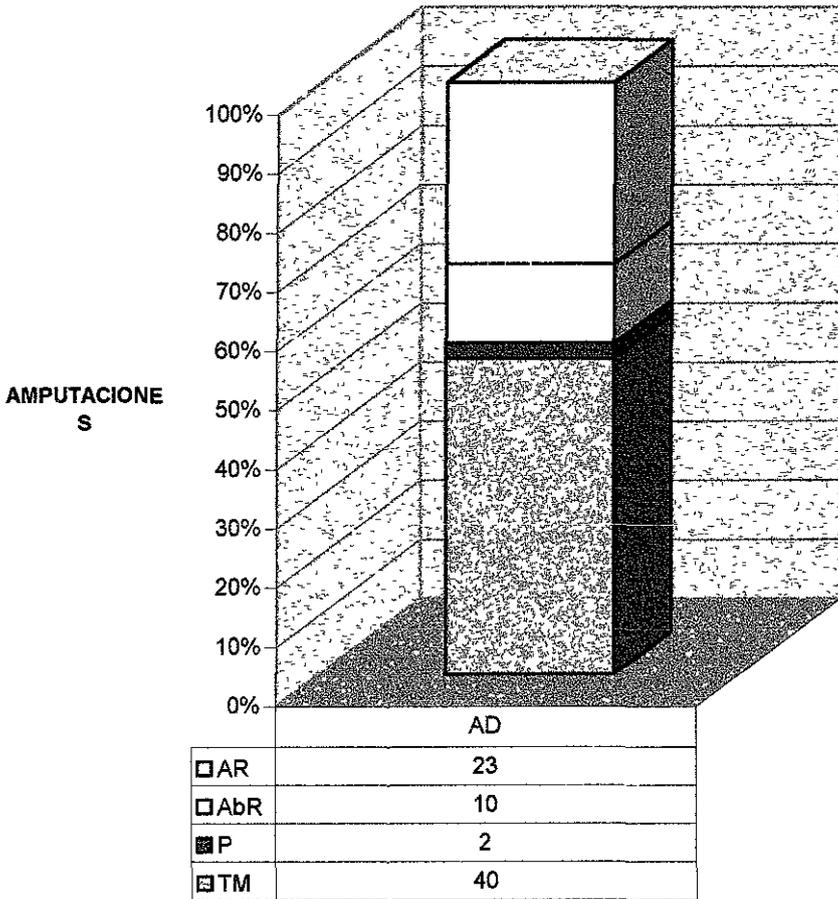
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**PACIENTES CON IRC**  
tabla y gráfico 8



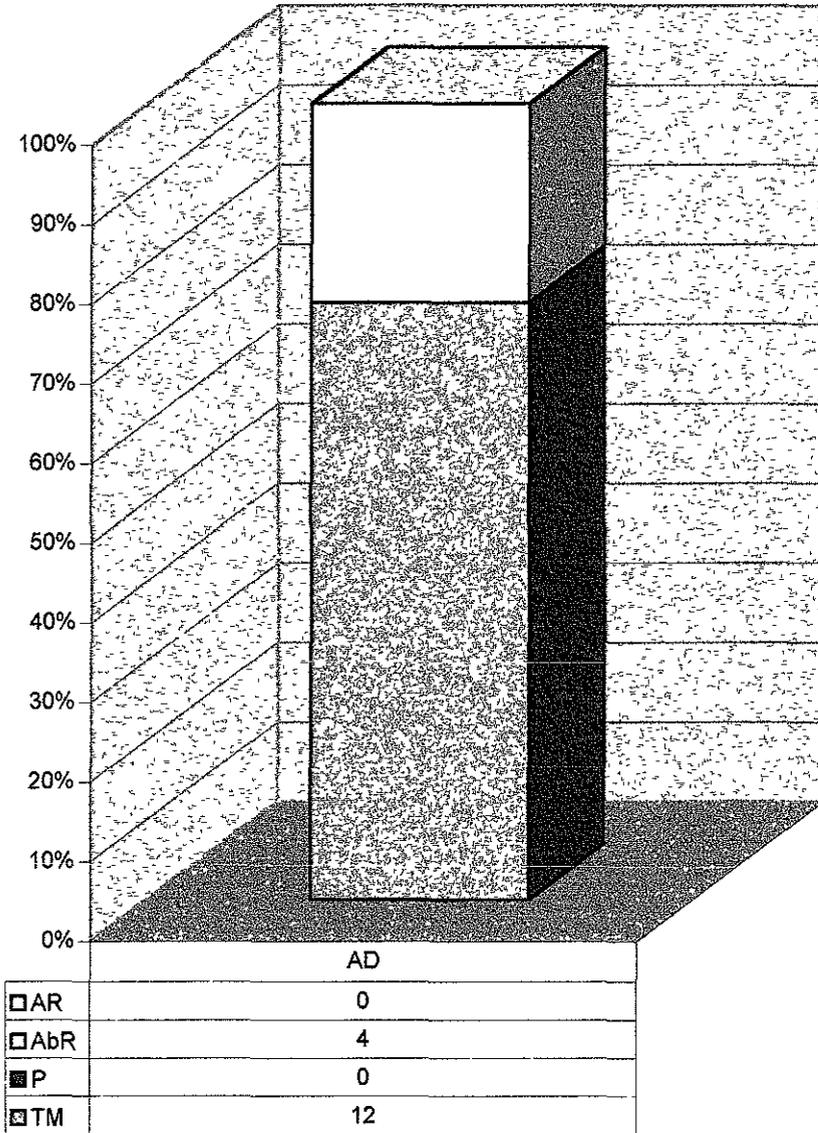
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DISTRIBUCION DE ACUERDO A LOS NIVELES DE AMPUTACION**  
**tabla y gráfico 9**



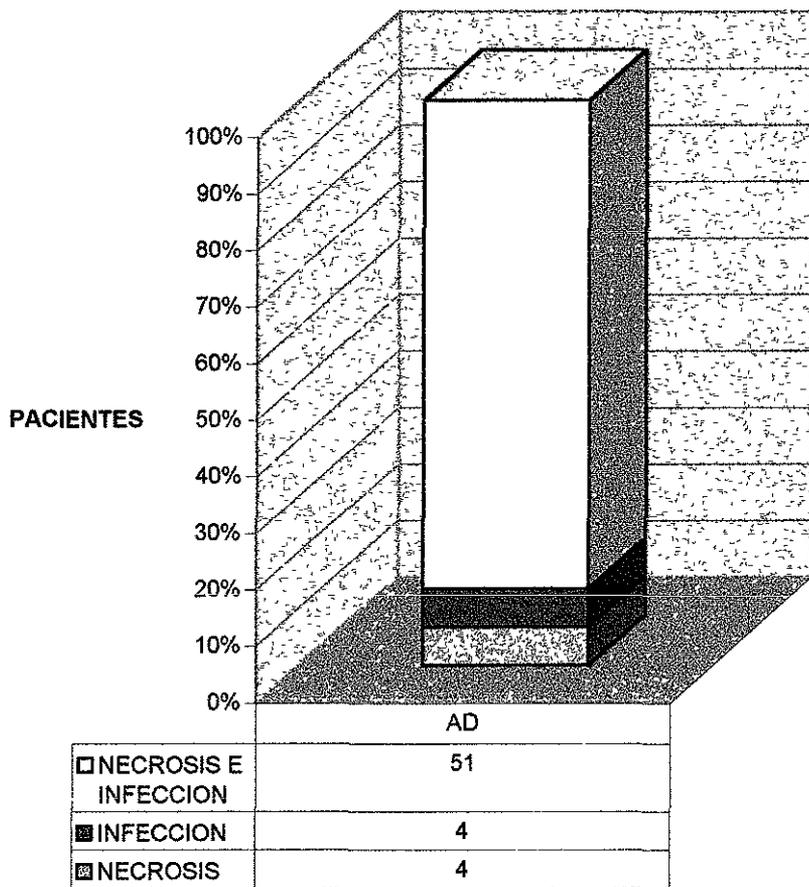
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## REAMPUTACIONES tabla y gráfico 10



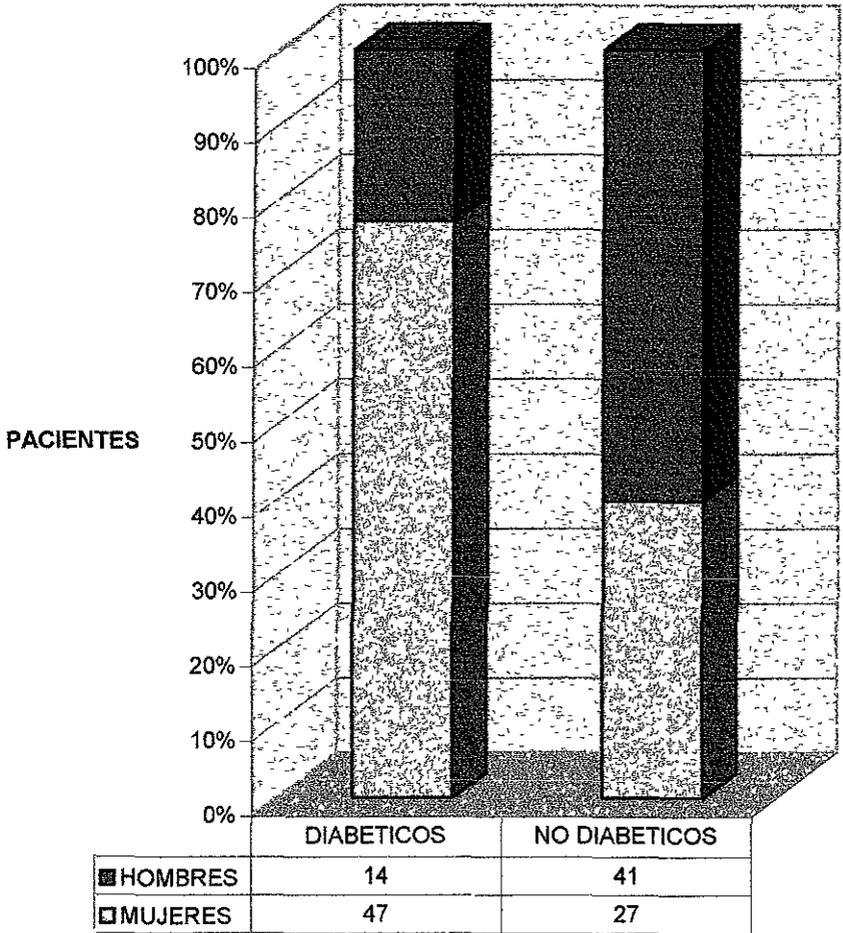
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DISTRIBUCION DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE NECROSIS O INFECCION**  
tabla y gráfico 11



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**DISTRIBUCION DE ACUERDO AL SEXO EN  
PACIENTES CON IRC tabla y gráfico 12**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **ABREBIATURAS**

<b>IRC</b>	insuficiencia renal crónica
<b>DM</b>	diabetes mellitus
<b>EVP</b>	enfermedad vascular periférica
<b>NP</b>	neuropatía periférica
<b>HAS</b>	hipertensión arterial sistémica
<b>ISQ</b>	isquemia
<b>INF</b>	infección
<b>NAD</b>	no amputados diabéticos
<b>AD</b>	amputados diabéticos
<b>AND</b>	amputados no diabéticos
<b>TM</b>	transmetatarsianas
<b>P</b>	del pie
<b>AbR</b>	debajo de la rodilla
<b>AR</b>	arriba de la rodilla
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>ANT</b>	amputación no traumática
<b>X<sup>2</sup></b>	chi cuadrada

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 J. Apelqvist, G. Ragnarson-Tennvall, U. Persson, J. Larsson  
Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting an economic analysis of primary healing and healing with amputation.  
J Internal Med. 1994; 235:463-71
2. Zachary T Bloomgarden  
American Diabetes Association, 60 th scientific sessions, 2000  
The diabetic foot  
Diabetes Care 2001;24:946-51
- 3 Gregory M Caputo and col.  
Assesment and management of foot disease in patients with diabetes.  
N.E.J.M 1994; 331:854-60
4. Roger E Pecoraro and col.  
Pathways to diabetic limb amputation  
Diabetes care 1990; 13:513-21
5. Cynthia D. Schraer and col.  
Diabetes complications and mortality among Alaska natives, 8 years of observation  
Diabetes care 1997; 20:314-21
- 6 Domenico Fedele, Dario giugliano  
Peripheral diabetic neuropathy. Current recommendations and future prospects for its prevention and management  
Drugs 1997;54:414-21
7. Daniel E. Singer and col.  
Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of Framingham study  
Diabetes 1992; 41:202-8

8. Edward B Jude et and col.  
Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients  
Diabetes care 2002;24:1433-37
- 9 Melton LJ. III And col.  
Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease  
in a population-based cohort of diabetic patients.  
Diabetes care 1980; 3:650-54
10. Gayle E. Reiber and col.  
Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus  
Ann Internal med. 1992; 117:97-105
11. R.B. Paisey and col.  
Association of differing dietary metabolic, and clinical risk factors  
with macrovascular complications of diabetes: a prevalence  
study of 503 mexican type II diabetic subjects I.  
Diabetes care 1984; 7:421-27
12. Diane E. Bild and col.  
Lower extremity amputation in people with diabetes  
Epidemiology and prevention  
Diabetes care 1989; 12:24-31
13. Andrew J. M. Boulton and col  
Prevention and treatment of diabetes and its complicatio  
Mediac Clinics of North America 1998;82:910-22
14. Boulton AJM. And col.  
Venous oxygenation in the diabetic neuropathic foot; evidence  
of arteriovenous shunting?  
Diabetologia 1982; 22:6-8
15. Jay M. Sosenko and col.  
Comparison of quantitativ sensory-threshold measures for their  
Associations with foot ulceration in diabetic patients  
Dibetes care 1990;13:1057-61

ESTA TESIS FUE  
DE LA BIBLIOTECA

16. Stephen J Rith-Najarian and col.  
Identifyng diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in primary health care setting  
Diabetes care 1992; 15:1386-90
17. Jennifer A. Mayfield and col.  
A foot risk classification system to predict diabetic amputation in pima indians  
Diabetes care 1996; 10:704-9
18. David M. Nathan  
Long-term complications of diabetes mellitus  
N. Engl J. Med. 1993;328;1676-85
19. Nelson RJ, and col  
Lower extremity amputation in NIDDM:12 year folow-up in pima indians.  
Diabetes care 1988;11:8-16
20. DCCT group  
The effect of intensive diabetes therapy on the development And progression of neuropathy  
Ann. Intern. Med. 1995;122:561-68
21. DCCT group  
Diabetes control and complications trial Update  
Diabetes care 1990;13:427-33
22. Sara E. Valway and col.  
Epidemiology of lower-extremity amputations in the indian health service, 1982-1987  
Diabetes care 1990;118:349-5
23. Beach KW, and col.  
Arteriosclerosis obliterans and associated risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes.  
Diabetes 1980;29:882-88

24. DCCT group  
Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of DCCT  
Diabetes 1988;37:476-81
25. Most RS And col.  
The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals.  
Diabetes care 1983;6:87-91
26. Paul W. Eggers and col.  
Non traumatic lower extremity amputations in the medicare end-estate renal disease population.  
Kidney international 1999;56:1524-33
27. Fernando DJS and col.  
Risk factor for non isquechemic foot ulceration in diabetic nephropaty  
Diabetes med. 1991;8:223-25
28. Stephen G. Rostand  
Cardiac function and cardiovascular disease in patients with renal failure  
Primer in kidney disease 1994;59:300-4
29. Cosmo L. Fraser  
Neurologic manifestations of renal failure  
Primer in kidney disease 1994;60:304-9
30. Gary M. Franklin and col.  
Risk factors for distal symetric neuropathy in NIDDM  
Diabetes care 1994;17:1172-77
31. Debra K. litzelman  
Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus  
Ann Internal med 1993; 119:36-41

32. Christoph Trautner and col.  
Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German  
City 1990-1998  
Diabetes care 2001;24:855-59